

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa da Universidade de Lisboa em reunião de 13 de Abril de 2010.

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa



**Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do
Sono de grau moderado: Análise de movimentos rápidos dos
olhos, micro-alertas e sua relação com a apresentação clínica**

Joana Alexandre Rodrigues

Curso de Mestrado em Ciências do Sono (2ª Edição)

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa



Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado: Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com a apresentação clínica

Joana Alexandre Rodrigues

Curso de Mestrado em Ciências do Sono (2ª Edição)

Dissertação orientada pela Professora Doutora Teresa Paiva

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade da sua autora, não cabendo à Faculdade de Medicina qualquer responsabilidade pelos conteúdos nele apresentados.

Pedra Filosofal

“Eles não sabem que o sonho

é uma constante da vida

tão concreta e definida

como outra coisa qualquer,

(...)

Eles não sabem, nem sonham,

que o sonho comanda a vida,

que sempre que um homem sonha

o mundo pula e avança

como bola colorida

entre as mãos de uma criança.”

António Gedeão, in *Movimento Perpétuo*, 1956

Agradecimentos

Ao meu filho Miguel, quer pelos nove meses de gestação em que sempre me permitiu cumprir com todas as obrigações, durante o processo de constituição das amostras de estudo e controlo, quer pelo primeiro ano de vida em que foi a minha fonte inspiradora.

Ao Alexandre, pelo apoio ao longo de todo este tempo, pela compreensão em todos os momentos de ausência, por nunca me deixar desistir nos momentos em que parece que tudo se desmoronava, e por sempre acreditar em mim.

Aos meus pais e irmão, que desde o primeiro momento me incentivaram e estiveram sempre presentes e disponíveis.

À minha amiga e colega de profissão e de mestrado, Eva Rodrigues, por todo o tempo que partilhámos, pelas palavras positivas nos momentos menos bons e por toda a ajuda e cooperação essenciais.

À Professora Doutora Teresa Paiva, pelos sábios conhecimentos transmitidos ao longo de todo o mestrado e pelos conselhos úteis e fundamentais para o desenvolvimento da dissertação.

À minha amiga, colega de profissão e coordenadora, Cristina Reis, pelo apoio incondicional desde o momento em que este mestrado me despertou interesse, até à recta final, por todos os turnos extraordinários que efectuou nas minhas ausências e pelas palavras de motivação.

Aos meus colegas da Cardiopneumologia, Rui Silva, Patrícia Branco, Helena Pedrosa e Helder Simão, que sempre facilitaram e nunca se queixaram nos momentos em que ficaram assoberbados de trabalho devido às ausências do serviço, necessárias durante este processo.

À minha Directora de Serviço, Dra. Graça Ferreira da Silva, pelas palavras de motivação e incentivo, à minha iniciativa de formação complementar.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

À Dra. Fátima Figueiredo pela orientação no tratamento estatístico dos dados recolhidos.

A todas as pessoas, que de forma voluntária integraram a amostra controlo, que efectuaram polissonografia nocturna em ambiente hospitalar, situação algo desconfortável, mas que permitiram a concretização deste estudo e, cuja participação foi essencial para alargar o conhecimento científico.

Aos meus sogros, pela inteira disponibilidade.

Às minhas grandes amigas, Ana Carla e Ana Isabel ao longo de todo este tempo, pelos momentos de descontração e pela disponibilidade para me ouvir nos momentos bons e nos menos bons.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Lista de abreviaturas

AASM – American Academy of Sleep Medicine

ASDA – American Sleep Disorders Association

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BPAP- Bi-level Positive Airway Pressure

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECG – Electrocardiograma

EEG – Electroencefalograma

EMG – Electromiograma

EOG - Electrooculograma

ESE – Escala de Sonolência de Epworth

GABA – ácido γ -aminobutírico

HTA – Hipertensão Arterial

IAH – Índice de Apneia/ Hipopneia

IDO – Índice de Dessaturação de Oxi-hemoglobina

IDR – Índice de Distúrbio Respiratório

IMA – Índice de Micro-Alerta

IMC – Índice de Massa Corporal

IQSP – Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

IRLSSG – International Restless Legs Syndrome Study Group

LOC – Left Outer Cantus

MLST – Multiple Latency Sleep Test

NSQ – Núcleo Supra-Quiasmático

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

PGO – Ponto- Geniculo – Occipitais

PSG – Polissonografia

REM – Rapid Eye Movement

RERA – Related Effort Respiratory Arousal

ROC – Right Outer Cantus

SAOS – Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

SDE – Sonolência Diurna Excessiva

SEM – Slow Eye Movement

SLP – Sono Lento Profundo

SNC – Sistema Nervoso Central

SOREM – Sleep Onset Rapid Eye Movement

TNC – Tempo entre luz desligada e luz ligada (minutos)

TR – Tempo de Registro

TTS – Tempo total de sono (NREM + REM + movimento)

UPPP – Uvulopalatofaringoplastia

VLPO – núcleo pré-óptico ventro-lateral

WASM – World Association of Sleep Medicine

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Resumo

Objectivos:

Os principais objectivos deste estudo foram verificar a existência de diferenças na micro-estrutura do sono, nomeadamente movimentos rápidos dos olhos e micro-alertas, entre indivíduos com Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) de grau moderado e indivíduos controlo; verificar a existência de diferenças na micro-estrutura do sono entre sexos em indivíduos com SAOS de grau moderado e ainda, verificar a existência de relação entre a apresentação clínica da SAOS e os elementos referidos da micro-estrutura do sono.

Metodologia:

Foram considerados na apresentação clínica da SAOS sintomas como sonolência diurna excessiva (SDE), cansaço, cefaleias, depressão e insónias e como sinais a roncopatia, a saturação mínima da oxi-hemoglobina e o tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina inferior a 90%. A amostra com SAOS (IAH 15-29/hora) foi constituída por 30 indivíduos (15 do sexo feminino e 15 do sexo masculino). A amostra controlo foi constituída por 14 indivíduos (7 do sexo feminino e 7 do sexo masculino). Todos os indivíduos realizaram polissonografia nocturna no laboratório do sono do Hospital de Santarém, EPE e preencheram a Escala de Sonolência de Epworth (ESE). Foram consultados os processos clínicos dos indivíduos da amostra com SAOS de forma a recolher os dados necessários à realização do estudo. Com o intuito de verificar a ausência de queixas de sono na amostra controlo todos os indivíduos desta amostra preencheram o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP). Estes indivíduos assinaram também o consentimento informado.

Resultados:

Verificou-se Índice de Micro-Alerta (IMA) total e Índice de Micro-Alerta em sono NREM significativamente aumentados na amostra com SAOS. Não se verificaram diferenças significativas na densidade de REM's entre a amostra com SAOS e a amostra controlo, assim como entre a amostra feminina e masculina. Verificou-se elevada prevalência de SDE (76,7%), de cansaço (43,3%) e de cefaleias (43,3%), verificando-se menor prevalência de depressão (13,3%) e de insónias (10%). Não se verificaram diferenças significativas nos micro-alertas e na densidade de REM's, entre os indivíduos com e sem os sintomas referidos anteriormente. Não se verificaram

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

correlações significativas entre micro-alertas, densidade de REM's e todos os sinais estudados. Em relação a outros parâmetros avaliados neste estudo, verificou-se que a amostra com SAOS e a amostra masculina apresentaram percentagens superiores de fase 1; que as mulheres apresentaram aumento da latência para sono REM. Os homens apresentaram valores superiores de IAH total, de IDO total e de tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina inferior a 90%.

Concluindo, de acordo com estudos prévios verifica-se aumento do número de micro-alertas total na SAOS. Não se verificou aumento da densidade de REM's na SAOS, nem se verificou existência de relação significativa entre os elementos da micro-estrutura da SAOS e a sua apresentação clínica.

Palavras-Chave: SAOS; Micro-alertas; Densidade de REM's e Apresentação Clínica da SAOS

Abstract

Objectives:

The main goals of this study were, verify the differences in sleep microstructure, such as rapid eye movements and arousals, between patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) of moderate degree and controls; verify the gender differences in sleep microstructure in patients suffering from OSAS and, to correlate sleep microstructure with OSAS clinical presentation.

Methods:

There were considered in clinical presentation of OSAS symptoms, such as excessive daytime sleepiness (EDS), tiredness, headaches, depression and insomnia, and signs such as sleep fragmentation, minimal oxi-hemoglobine saturation and time spent with oxi-hemoglobine saturation below 90%. The sample with OSAS (AHI 15-29/hour) comprised 30 patients (15 Women and 15 Men). The sample of normal controls comprised 14 patients (7 Women and 7 Men). All patients underwent sleep polysomnography on the Sleep Laboratory from Santarém's Hospital and completed the Epworth Sleepiness Scale (ESS). The clinical processes from the OSAS sample were consulted in order to collect all the data considered essential to this study. The aim of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) completed by normal controls was to exclude any complaint or disorder suspicion about their sleep. These individuals also gave their agreement via a written document.

Results:

In our study, the total micro-arousal index and NREM micro-arousal index were greater in OSAS patients than controls. There were not found significant differences in REM's density between OSAS and controls. No such differences were found between genders. There was found a high prevalence of EDS (76,6%), tiredness (43,3%) and headaches (43,3%). Minor prevalence of depression (13,3%) and insomnia (10%) were found. There were not found significant differences in total micro-arousal index, NREM micro-arousal index, REM micro-arousal index, micro-arousal index in the 2nd REM period

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

and REM's density, between individuals that referred any of the symptoms, compared to those who did not. There were not found significant correlations between micro-arousals and the signs of OSAS considered in this study. Regardless to other sleep parameters also evaluated in this study, we found that OSAS sample and men's sample presented more stage 1 NREM. Although women presented greater REM sleep latency. Men also had greater total AHI, total dessaturation oxygen index (DOI) and time spent with oxi-hemoglobine saturation below 90%.

In conclusion, in agreement with previous studies we found that the arousals numbers were greater in OSAS patients compared to controls. There were not found higher REM's density in OSAS patients than in normal controls, and no significant correlations were described between sleep microstructure and clinical presentation of OSAS.

Key-Words: OSAS; arousals; REM density and clinical presentation of OSAS

Índice Geral

Lista de abreviaturas	ix
Resumo	xi
Abstract.....	xiii
Índice geral	xv
Índice de figuras e tabelas	xviii
Introdução	1
CAPITULO I – Revisão da Literatura.....	4
1. O Sono normal no adulto	5
1.1 Definição e funções.....	5
1.2 Ciclo sono-vigília e factores determinantes do sono.....	7
1.3 Estudo e monitorização do sono no Homem	11
1.4 Ciclo de sono não-REM/REM	13
1.5 Sono não-REM.....	15
1.6 Sono REM.....	17
2. Síndrome de apneia obstrutiva do sono	20
2.1 História.....	20
2.2 Definição	21
2.3 Fisiopatologia e factores predisponentes	22
2.4 Considerações sobre dados epidemiológicos	24
2.5 Diagnóstico e gravidade.....	25
2.6 Apresentação clínica	26
2.7 Tratamento	31
2.8 Morbilidade e mortalidade	32
3. Alterações na estrutura do sono na SAOS	33

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

CAPITULO II – Metodologia	35
1. População	36
2. Amostra.....	36
3. Critérios de selecção	36
4. Critérios de exclusão.....	37
5. Tipo de estudo.....	37
6. Métodos.....	37
 CAPITULO III – Apresentação dos resultados.....	42
1. Comparação entre amostra com SAOS e amostra Controlo.....	43
1.1 Caracterização demográfica das amostras	43
1.2 Análise dos Parâmetros Electroencefalográficos	45
1.3 Análise dos Parâmetros Respiratórios.....	47
1.4 Análise da Micro-estrutura do Sono	48
2. Comparação entre sexo feminino e masculino nos indivíduos com SAOS de grau moderado	49
2.1 Caracterização demográfica das amostras	49
2.2 Análise dos Parâmetros Electroencefalográficos	50
2.3 Análise dos Parâmetros Respiratórios.....	51
2.4 Análise da Micro-estrutura do Sono	52
3. Apresentação Clínica da SAOS	53
3.1 Análise descritiva dos sintomas na amostra com SAOS.....	53
3.2 Comparação entre sexo feminino e masculino relativamente à apresentação clínica	55
3.3 Relação entre a Micro-estrutura do sono e a apresentação clínica da SAOS	57
 CAPITULO IV- Discussão dos resultados.....	62
1. Comparação entre amostra com SAOS e amostra Controlo e comparação entre amostra feminina e amostra masculina na SAOS	63

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:	
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica	
1.1 Caracterização demográfica das amostras	63
1.2 Análise dos Parâmetros Electroencefalográficos	65
1.3 Análise dos Parâmetros Respiratórios.....	68
1.4 Análise da Micro-estrutura do Sono	71
2. Apresentação Clínica da SAOS	74
3. Relação entre a Micro-estrutura do sono e a apresentação clínica da SAOS	80
4. Limitações do estudo	82
CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
ANEXOS E APÊNDICES	101

Índice de Figuras e Tabelas

Figuras

Figura 1 - Exemplo de estadiamento de movimentos rápidos dos olhos	19
Figura 2 - Comparação entre a amostra com SAOS e amostra Controlo relativamente à variável Hábitos alcoólicos.....	44
Figura 3 - Comparação entre a amostra com SAOS e amostra Controlo relativamente às fases do sono.....	46
Figura 4 – Frequência dos sintomas referidos pelos indivíduos da amostra com SAOS	54
Figura 5 - Comparação entre a amostra feminina e masculina relativamente à SDE	55
Figura 6 – Comparação entre a amostra feminina e masculina relativamente ao cansaço, cefaleias, depressão e insónias	56

Tabelas

Tabela 1 - Comparação entre a amostra com SAOS e amostra Controlo relativamente às variáveis idade, IMC e ESE.....	43
Tabela 2 - Comparação entre a amostra com SAOS e amostra Controlo relativamente aos parâmetros electroencefalográficos	45
Tabela 3 - Comparação entre a amostra com SAOS e amostra Controlo relativamente aos parâmetros respiratórios	47
Tabela 4 - Comparação entre a amostra com SAOS e amostra Controlo relativamente à micro-estrutura do sono	48
Tabela 5 - Comparação entre a amostra feminina e a amostra masculina relativamente às variáveis idade, IMC e ESE	49
Tabela 6 - Comparação entre a amostra feminina e a amostra masculina relativamente aos parâmetros electroencefalográficos	50
Tabela 7 - Comparação entre a amostra feminina e a amostra masculina relativamente aos parâmetros respiratórios	51
Tabela 8 - Comparação entre a amostra feminina e a amostra masculina relativamente à micro-estrutura do sono	52
Tabela 9 - Comparação entre a amostra com SDE e a amostra sem SDE relativamente aos micro-alertas	58
Tabela 10 - Comparação entre a amostra com cansaço e a amostra sem cansaço relativamente aos micro-alertas	58
Tabela 11 - Comparação entre a amostra com cefaleias e a amostra sem cefaleias relativamente aos micro-alertas	58
Tabela 12 - Comparação entre a amostra com depressão e a amostra sem depressão relativamente aos micro-alertas	59
Tabela 13 - Comparação entre a amostra com insónias e a amostra sem insónias relativamente aos micro-alertas	59
Tabela 14 – Correlação de Spearman entre micro-alertas e sinais da SAOS	60
Tabela 15 - Comparação entre a amostra com SDE e a amostra sem SDE relativamente à densidade de REM's	60
Tabela 16 - Comparação entre a amostra com cansaço e a amostra sem cansaço relativamente à densidade de REM's	60

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Tabela 17 - Comparação entre a amostra com cefaleias e a amostra sem cefaleias relativamente à densidade de REM's61

Tabela 18 - Comparação entre a amostra com depressão e a amostra sem depressão relativamente à densidade de REM's61

Tabela 19 - Comparação entre a amostra com insónias e a amostra sem insónias relativamente à densidade de REM's61

Tabela 20 – Correlação de Spearman entre densidade de REM's e sinais da SAOS61

Introdução

Esta dissertação original foi realizada no âmbito do Mestrado em Ciências do Sono (2ª Edição), que teve o seu início em 2006, tendo sido orientada pela Professora Doutora Teresa Paiva.

Citando Allan Rechtschaffen, *“If sleep does not serve an absolutely vital function, then it is the biggest mistake the evolutionary process has ever made”*, seguindo o pensamento de Rechtschaffen, o sono desempenha um papel fundamental e é essencial à vida (Mignot, 2008). Pelo menos um terço da vida do Homem é passado a dormir, apesar das funções do sono não se encontrarem ainda totalmente esclarecidas, segundo Mignot em 2008, pensa-se que o sono desempenha funções ao nível da conservação da energia, ao nível da restauração celular e ao nível da aprendizagem. Os distúrbios do sono apresentam elevada prevalência na população em geral e encontram-se associados a perturbações médicas, psicológicas e sociais (Vgontzas & Kales, 1999).

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um dos distúrbios do sono cuja relevância tem aumentado nos últimos anos, depois de vários estudos sugerirem que esta se encontra sub-diagnosticada numa percentagem considerável da população geral. Segundo Lindberg & Gillason em 2000, numa análise de 9 estudos anteriores, estima-se que a SAOS se encontre sub-diagnosticada em 0,3 a 5% da população geral. Segundo Bixler *et al* em 1998, a prevalência de SAOS e a presença de sintomas diurnos é máxima no grupo com idades entre 45 e 64 anos, ocorrendo predominantemente no sexo masculino, sendo que no sexo feminino após os 65 anos a prevalência entre sexos é idêntica. A SAOS encontra-se associada à obesidade, a queixas como roncopatia, sonolência diurna excessiva (SDE), fadiga, défice de funções cognitivas (memória e concentração), como consequências da fragmentação do sono e do sono não reparador e das dessaturações consecutivas da oxi-hemoglobina, mas podem também apresentar outras queixas como insónia, cefaleias, depressão (Young *et al*, 1993; Krakow *et al*, 2001; Greenough *et al*, 2002; Kapur *et al*, 2005; Glebocka *et al*, 2006). Existem diferenças significativas na apresentação clínica entre sexos (Shepertychy *et al*, 2005). Esta patologia do sono tem sido descrita como um factor de risco para o

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

desenvolvimento de outras doenças, nomeadamente, Hipertensão Arterial, Arritmias Cardíacas, Enfarte do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral e encontra-se fortemente associado ao aumento do risco de acidentes, pessoais, de viação e no trabalho (Young *et al*, 1993; Sheperdychy *et al*, 2005; Glebocka *et al*, 2006). Estão também descritas alterações na macro e na micro-estrutura do sono em indivíduos com SAOS, tais como diminuição da eficiência do sono, aumento do sono superficial e diminuição do sono lento profundo e do sono REM (Rapid Eye Movement) e ainda, aumento dos micro-alertas (Neau *et al*, 2002; Haba-Rubio *et al*, 2005; Chervin *et al*, 2005). A micro-estrutura do sono, nomeadamente os micro-alertas, tem sido nos últimos anos objecto de estudo, sendo estes considerados como sinais *major* da fragmentação do sono. Segundo a *American Sleep Disorders Association* (ASDA), micro-alertas no electroencefalograma (EEG), são eventos transitórios, caracterizados por mudança súbita na frequência de EEG, que podem incluir ritmos teta, alfa, ou frequências superiores a 16 Hz, não considerando os fusos (Dingli *et al*, 2002). A densidade de movimentos rápidos dos olhos (REM's), tem sido estudada em indivíduos com narcolepsia e depressão, verificando-se um aumento desta nestes indivíduos relativamente a grupos controlo (Geisler *et al*, 1987; Wichniak & Antczak, 2002). Karamessinis *et al* em 2007, estudaram a densidade de REM's em crianças com SAOS, desconhecendo-se estudos em adultos com SAOS.

Hipótese:

Assim, perante estes factos, surgiu a questão: será que os micro-alertas (total, em sono não - REM e em sono REM) e densidade de REM's se encontram aumentados na SAOS? E qual a sua relação com a apresentação clínica?

Foram então definidos três objectivos gerais neste estudo:

- Verificar se existem diferenças na micro-estrutura do sono (micro-alertas e movimentos rápidos dos olhos) entre os indivíduos com SAOS de grau moderado e os indivíduos do grupo controlo;
- Verificar se existem diferenças entre sexos, na micro-estrutura do sono (micro-alertas e movimentos rápidos dos olhos) nos indivíduos com SAOS de grau moderado;

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

- Verificar se existe relação entre os elementos estudados da micro-estrutura do sono (micro-alertas e movimentos rápidos dos olhos) e a apresentação clínica da SAOS, nomeadamente sintomas como, depressão, insónia, sonolência diurna excessiva, cefaleias, fadiga e, sinais como, roncopatia, valor mínimo de saturação de oxi-hemoglobina e tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina inferior a 90%.

Juntam-se em anexo, exemplar da Escala de Sonolência de Epworth e do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh. Em apêndices, exemplar do pedido ao Conselho de Administração do Hospital Distrital de Santarém, EPE e do Consentimento Informado.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Capítulo I – Revisão da Literatura

1. O sono normal no adulto

1.1. Definição e funções

Segundo uma definição simples baseada no comportamento, o sono pode ser descrito como um estado de desconexão do meio ambiente e, de sensibilidade diminuída a estímulos externos (Roth, 2004). O cérebro encontra-se permanentemente activo, capaz de controlar alterações autonómicas, metabólicas e hormonais que podem ocorrer no organismo, determinando em simultâneo as respostas comportamentais a estímulos externos. Durante o sono, apesar da percepção do meio-ambiente diminuir, esta activação do cérebro mantém-se, podendo ser parcial, limitada a determinadas áreas do cérebro (Halász *et al*, 2004). O sono é normalmente acompanhado de postura reclinada, com olhos fechados e actividade física diminuída. A resposta e a sensibilidade a estímulos externos encontram-se diminuídas, mas não completamente ausentes. Tal como o cérebro, a maioria das funções fisiológicas adaptam-se ao sono, sendo também condicionadas por este. A actividade do sistema nervoso parassimpático está aumentada durante maior parte do sono, enquanto a actividade do sistema nervoso simpático é idêntica à da vigília, excepto durante o sono REM (*Rapid Eye Movement*) (Roth, 2004). O sono é um comportamento universal, também observado em animais não-mamíferos. Caracteriza-se por ser rapidamente reversível, diferindo assim dos estados de hibernação e coma, aumento do limiar de despertar, tal como referido anteriormente, regulação homeostática e regulação circadiana, nomeadamente nos humanos (Mignot, 2008). Caracteriza-se também pela existência de *rebound* após privação de sono (Siegel, 2000).

As principais teorias que procuram uma justificação para a ocorrência do sono passam por, conservação da energia e adaptação ao meio-ambiente, baseado em estudos que relatam longa privação de sono nos ratos conduz a uma completa desregulação do metabolismo, assim, o sono reduziria o consumo de energia; pelo desempenho de um papel fundamental na aprendizagem e na plasticidade sináptica, existem estudos que comprovam que a aprendizagem e a memória melhoram com o sono e que a privação de sono tem um efeito negativo na atenção, na concentração e na memória; pela

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

recuperação ao nível celular, sobretudo a nível da biosíntese das macromoléculas e pela manutenção da qualidade da vigília (Mignot, 2008).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

1.2. Ciclo sono-vigília e Factores determinantes do sono

1.2.1. O sono é regulado por diversos processos, o ritmo ultradiário de aproximadamente 90 minutos controla o ciclo não-REM/REM, enquanto que a homeostase, ou processo S e, o ritmo circadiário, ou processo C, determinam quando e quanto se deve dormir. Quer o sono, bem como a vigília são controlados pelo hipotálamo, através do núcleo pré-óptico ventro-lateral (VLPO) e do hipotálamo lateral posterior. O núcleo VLPO contém ácido γ -aminobutírico (GABA) e neurónios de galanina necessários para o sono normal (Roth, 2004). Durante o sono verifica-se maior actividade dos neurónios do VLPO, relativamente à vigília e, estudos em animais com lesões ao nível do VLPO revelam duração do sono diminuída (Roth, 2004).

Verificou-se que uma redução no tempo total de sono (TTS) condiciona o controlo homeostático do sono, isto é, se um indivíduo não dormir o suficiente durante a noite, no dia seguinte apresenta-se sonolento. Esta sonolência pode ser revertida aumentando o tempo total de sono nas noites seguintes (Roth, 2004). Uma redução do TTS leva a uma diminuição da latência do sono na noite seguinte, podendo também condicionar diferentes padrões de sono, como aumento do sono lento profundo (SLP), aumento do limiar de despertar e aumento do sono REM. Verificou-se que a recuperação de sono REM acontece somente após a recuperação do SLP. Este facto sugere que o SLP é favorecido durante a recuperação do sono, relativamente ao sono REM, sendo possível verificar nas noites seguintes, após recuperação de SLP, episódios de sono REM no início do sono (SOREM's) (Carskadon & Dement, 2000; Roth, 2004). Estes episódios podem também ser observados em indivíduos com distúrbio do sono, como a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono, após exacerbação desta patologia ou no início do seu tratamento. O controlo homeostático do sono encontra-se muito dependente do TTS e da sua qualidade.

A vigília parece ser regulada pelos neurónios orexina/ hipocretina contidos no hipotálamo lateral posterior. Colocou-se a hipótese de que estes neurónios inibiam os neurónios do VLPO, estabelecendo uma relação de *feedback* que proporciona dois padrões estáveis: o sono e a vigília (Roth, 2004).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

O ritmo circadiano regula o tempo de sono e de vigília, visto que o momento em que ocorre o início do sono e a sua duração são determinados pelo ritmo circadiano. Este é evidenciado pela temperatura corporal, havendo uma maior propensão para dormir quando a temperatura é mais baixa. Tal facto leva a que a distribuição das fases do sono seja influenciada pela fase circadiana em que ocorre o sono (Carskadon & Dement, 2000).

O principal relógio biológico está localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, sendo considerado o *pacemaker* circadiano (Czeisler & Khalsa, 2000). Algumas das características que definem o *pacemaker* circadiano incluem, a ritmicidade endógena que persiste independentemente das alterações ambientais e o período de cerca de 24 horas. Os sinais eferentes do NSQ levam a ritmos circadianos fisiológicos, como melatonina, cortisol e temperatura corporal e, comportamentais como ciclo sono-vigília, alerta e desempenho (Czeisler & Khalsa, 2000). Durante o sono nocturno regista-se o menor valor de temperatura corporal, enquanto se registam os níveis mais elevados de melatonina; quanto ao cortisol, o seu nível é baixo no início do sono, mas aumenta ao longo da noite, sendo elevado na altura do despertar (Czeisler & Khalsa, 2000).

O ciclo sono-vigília intrínseco humano tem uma periodicidade variável e superior a 24 horas, logo para que a conversão para o ciclo ambiental de 24 horas aconteça são necessários estímulos ambientais sincronizadores (*zeitgebers*), sendo o mais importante a luz ambiental. Esta é transmitida da retina para o NSQ através do tracto retino-hipotalâmico (Dzaja *et al*, 2005).

1.2.2. Factores determinantes do sono

Segundo Carskadon & Dement em 2000, existem vários factores que influenciam o sono e a sua estrutura, como idade, temperatura, hábitos alcoólicos e uso de fármacos psico-activos ou outros.

A idade é o factor que de forma mais consistente afecta a estrutura do sono, os recém-nascidos iniciam o sono em fase REM, este ocupa cerca de 50% do TTS e têm ciclos de sono mais curtos. O sono REM vai diminuindo durante os primeiros dois anos de vida

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

até 20-25%, permanecendo constante ao longo da vida, excepto nos casos de demência. O SLP atinge o máximo nas crianças depois dos dois anos, começa a diminuir na adolescência, diminuindo ao longo da vida. Aos 60 anos o SLP pode já estar ausente nos homens, parece no entanto, manter-se estável nas mulheres (Carskadon & Dement, 2000). A par da diminuição do tempo em SLP verifica-se também diminuição na amplitude das ondas delta com a idade (Vgontzas & Kales, 1999). Os despertares tendem a aumentar com a idade, em frequência e em duração, quer os micro-alertas breves e inconscientes, bem como os períodos de vigília (Carskadon & Dement, 2000).

A existência de alterações extremas na temperatura ambiente geralmente interrompe o sono, no entanto o sono REM é mais sensível a este facto. Verifica-se também durante o sono REM uma incapacidade de controlar a temperatura corporal (Carskadon & Dement, 2000).

O consumo de determinadas drogas tende a afectar a normal distribuição das fases do sono ao longo da noite, como é exemplo a ingestão de bebidas alcoólicas antes do período de sono, leva a um aumento do SLP e à supressão de sono REM, nos primeiros ciclos de sono, verificando-se uma recuperação do sono REM à medida que o álcool vai sendo metabolizado (Carskadon & Dement, 2000).

Existem também fármacos psico-activos que podem influenciar os estados de sono e vigília. Estes fármacos actuam no Sistema Nervoso Central (SNC) e são utilizados com o objectivo de modular as acções dos neurotransmissores e de alguns neuropeptídeos (Poyares & Tufik, 1996). De entre os psicofármacos mais frequentemente utilizados destacam-se: benzodiazepinas e outros sedativo-hipnóticos, antidepressivos, neurolépticos, fármacos estimulantes, anti-histaminérgicos, anticonvulsivantes, fármacos colinérgicos de acção central e melatonina.

As benzodiazepinas podem apresentar efeitos sedativos, hipnóticos, amnésicos, anticonvulsivantes e miorelaxantes, são depressores do SNC, e por este motivo afectam negativamente o controlo da ventilação durante o sono. A prescrição destes fármacos pode piorar distúrbios respiratórios do sono (Guilleminault, 1990). Relativamente aos seus efeitos na estrutura do sono, estes têm sido alvos de múltiplos estudos. Segundo Borbély & Mattmann, 1985 e Gaillard & Blois, 1988, podem resumir-se os principais

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

efeitos: redução da latência para o sono, aumento do TTS, aumento do número de despertares durante o sono, aumento da fase 2 do sono não-REM, redução do SLP, aumento da latência para sono REM e redução da densidade de movimentos rápidos dos olhos. As benzodiazepinas apresentam também alterações ao nível do EEG durante o sono, sendo elas a diminuição da actividade delta, aumento de frequências rápidas acima dos 12 Hz e aumento da actividade sigma (fusos do sono). Os antidepressivos podem em geral, reduzir o sono REM (Voit-Blanc, 1995). Isto é, aumenta consideravelmente a latência para sono REM, o número de episódios e a duração de cada episódio diminui, bem como a densidade de movimentos rápidos dos olhos. Relativamente aos neurolépticos, estes podem alterar o sono, aumentando o SLP e reduzindo a vigília; o sono REM pode eventualmente ser alterado (Sharpley *et al*, 2000). Os estimulantes têm como principal objectivo, promover o estado de alerta, nomeadamente, a dextro-anfetamina diminui o sono REM e TTS (Bugnet *et al*, 1995). Relativamente aos anticonvulsivantes, nomeadamente os barbitúricos aumentam o TTS, diminuem a latência do sono e tempo total acordado durante o sono, diminuem o sono REM e densidade de movimentos rápidos dos olhos (Declerck & Wauquier, 1991).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

1.3. Estudo e monitorização do sono no Homem

Para o estudo do sono humano e dos seus distúrbios é essencial a realização dum estudo polissonográfico do sono, onde estão recomendados registos de parâmetros como o electroencefalograma (EEG), o electroculograma (EOG), o electromiograma (EMG) quer do mento, bem como tibial anterior, o fluxo aéreo nasal e oral, a saturação de oxihemoglobina, os movimentos toraco-abdominais, o electrocardiograma (ECG), a posição corporal e a roncopatia. O registo de parâmetros como, capnograma, a medição contínua da pressão arterial, o pH esofágico, entre outros, são considerados opcionais (AASM, 2007). Durante o estudo polissonográfico nocturno é recomendada vigilância, de modo a assegurar o correcto posicionamento dos eléctrodos para a minimização dos artefactos do registo, o conforto e segurança dos pacientes, e para permitir a observação de comportamentos clinicamente relevantes (Carskadon & Rechtschaffen, 2000).

Para o estadiamento das fases e dos estadios do sono são necessários os registos de EEG, EOG e EMG. A colocação de eléctrodos do EEG é efectuada no escalpe craniano, segundo o sistema 10-20, que consiste em marcar intervalos com 10% e de 20% de distância entre os pontos de referência: o *nasion*, o *inion* (protuberância occipital externa) e os pontos pré-auriculares direito e esquerdo (Carskadon & Rechtschaffen, 2000). Segundo a AASM em 2007, são recomendadas a utilização de seis derivações electroencefalográficas: F₄-A₁; F₃-A₂, C₄-A₁, C₃-A₂, O₂-A₁, O₁-A₂. Todos os elementos do EEG necessários para o adequado estadiamento do sono são bem visualizados nas derivações centrais, C₄-A₁ ou C₃-A₂, no entanto as ondas do vértice e os complexos k são máximos no vértice, as ondas delta, de alta voltagem características do SLP são máximas nas derivações frontais e o ritmo alfa, característico da vigília, é máximo nas regiões occipitais (Carskadon & Rechtschaffen, 2000). O EOG regista a actividade dos movimentos dos olhos, utilizado para estadiamento do sono REM, detectando os *rapid eye movements*, mas também pode contribuir para a detecção do início do sono, sendo este frequentemente acompanhado de movimentos lentos dos olhos (SEM's). Este registo baseia-se na pequena diferença de potencial existente no olho, isto é, a córnea representa o pólo positivo e a retina o pólo negativo. Os locais padrão para a colocação dos eléctrodos de EOG são os cantos externos do olho direito e do olho esquerdo (ROC

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

e LOC, respectivamente), no plano horizontal, sendo um colocado ligeiramente acima e o outro ligeiramente abaixo desse plano, permitindo assim detectar os movimentos verticais e horizontais dos olhos. A utilização de referências contra-laterais maximiza a amplitude do sinal e permite a distinção entre os movimentos dos olhos e os artefactos dos eléctrodos (Carskadon & Rechtschaffen, 2000; AASM, 2007). Relativamente ao EMG, este é útil no estadiamento do sono REM, detectando a diminuição do tónus e/ou atonia muscular. Podem ser estudados vários grupos musculares, como sejam os do mento, tibial anterior, músculos inter-costais ou nos membros superiores, consoante os distúrbios do sono a pesquisar (Carskadon & Rechtschaffen, 2000). Relativamente ao EMG mentoniano, segundo a AASM em 2007, devem ser colocados três eléctrodos: um na linha média um centímetro acima do canto inferior da mandíbula, outro dois centímetros abaixo do canto inferior da mandíbula e dois centímetros para a direita da linha média e, por último, outro dois centímetros abaixo do canto inferior da mandíbula e dois centímetros para a esquerda da linha média (AASM, 2007). A derivação de EMG mentoniana é constituída por um dos eléctrodos abaixo da mandíbula referenciado para o eléctrodo acima da mandíbula, ficando o eléctrodo restante de reserva em caso de mau funcionamento dos eléctrodos utilizados inicialmente (AASM, 2007).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

1.4. Ciclo de sono não-REM/REM

O sono normal nos humanos, em idade adulta compreende dois estados distintos, *non-rapid-eye-movement* (não-REM) e REM, que alternam de forma cíclica ao longo da noite, num ritmo ultradiário que dura cerca de 90 a 120 minutos. Uma noite de sono, num adulto sem patologia do sono começa em não-REM (fase 1 e/ou 2), progredindo até ao SLP, antes do primeiro episódio de REM (80-100 minutos depois do início do sono). Um ciclo de sono não-REM/REM tem pode durar aproximadamente de 90 a 120 minutos, e durante uma noite com 8 horas de sono podem ocorrer 3 a 6 ciclos de sono não-REM/REM. O SLP predomina no primeiro terço do sono nocturno, ou seja, nos primeiros ciclos de sono não REM/REM e, o sono REM apresenta episódios de maior duração nos últimos ciclos de sono não REM/REM, isto é no final da noite (Roth, 2004). Como já foi referido, alterna-se entre sono REM (20 a 25% do TTS) e sono não-REM (75 a 80% do TTS) com uma ciclicidade de 90 a 120 minutos. No final da noite, tendem a aparecer breves períodos de vigília, que não duram o suficiente para serem lembrados na manhã seguinte, normalmente próximo das transições para o sono REM. No total, estima-se que os períodos de vigília durante o sono nocturno constituam cerca de 5% deste período (Carskadon & Dement, 2000).

A vigília no EEG é definida quando mais de 50% da época é constituída por ritmo alfa (actividade na banda de 8-13 Hz) na região occipital. No entanto, quando estão presentes movimentos característicos do pestanejar (movimentos dos olhos com frequência de 0.5-2 Hz), movimentos dos olhos característicos da leitura (conjuntos de movimentos dos olhos caracterizados por uma fase lenta seguida duma fase rápida em direcção oposta) ou movimentos rápidos dos olhos associados a tónus muscular normal ou elevado, considera-se vigília mesmo que não se observe ritmo alfa (AASM, 2007).

Durante o sono, verificam-se alterações fisiológicas, quer ao nível do sistema nervoso simpático, quer ao nível do sistema nervoso parassimpático, condicionando mudanças ao na respiração, na actividade cardiovascular, na temperatura corporal e no tónus muscular, algumas delas já referidas anteriormente. Relativamente à actividade cardiovascular, o aumento da actividade do sistema nervoso parassimpático durante o sono conduz a diminuição da frequência cardíaca e ligeira diminuição da pressão arterial. Enquanto a actividade do sistema nervoso simpático é semelhante à da vigília,

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

excepto nos períodos de sono REM, no qual diminui, contribuindo por vezes, para uma bradicardia acentuada. As frequências cardíaca e respiratória, tendem a ser regulares em sono não-REM, tornando-se irregulares em sono REM (Siegel, 2000). Quanto às respostas ventilatórias ao oxigénio e ao dióxido de carbono, estas são, por vezes, menores em sono não-REM, podendo estar ausentes em sono REM (Carskadon & Dement, 2000). Em sono não-REM, verifica-se uma diminuição da ventilação e um aumento progressivo da resistência da via aérea superior, comparativamente à vigília (Trinder, 1997). A temperatura encontra-se mais baixa no sono não-REM que em vigília e, no sono REM o controlo central da temperatura cessa quase totalmente (Roth, 2004). Durante o sono não-REM, verifica-se um abrandamento da actividade cortical, acompanhado de diminuição do consumo de energia. Em sono REM, a actividade cortical aproxima-se à actividade cortical em vigília (Roth, 2004).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

1.5. Sono não-REM

Existem características precisas que definem o estado não-REM, estas incluem o EEG síncrono, associado a diminuição do tônus muscular.

O sono não-REM é composto por 3 fases distintas, caracterizadas por elementos do EEG, sendo as fases 1 e 2 consideradas sono superficial e a fase 3 designada por sono lento profundo (SLP). Durante o sono não-REM, a actividade cognitiva encontra-se normalmente diminuída e a actividade corporal surge de forma periódica com os movimentos do indivíduo ao longo das fases de sono não-REM (Roth, 2004). No início do sono ocorrem alterações no padrão de EEG que indicam fase 1, como sejam actividade de 4-7 Hz, de baixa amplitude, alterações estas, que nem sempre estão de acordo com a própria percepção de sono pelo indivíduo. Em simultâneo com as alterações no EEG, podem também observar-se diminuição gradual do tônus muscular no EMG e movimentos lentos dos olhos (SEM's) no EOG, que frequentemente desaparecem com a entrada na fase 2 (Carskadon & Rechtschaffen, 2000). A fase 1 apresenta geralmente uma duração de 1 a 7 minutos e é uma fase de transição para o sono. Nesta fase, que ocupa 2 a 5% do TTS, o limiar de despertar é baixo, pelo que os indivíduos são facilmente acordados (Roth, 2004). No início da noite, a fase 2 dura normalmente cerca de 10 a 25 minutos e caracteriza-se pelo aparecimento de fusos do sono e de complexos k. Os fusos do sono são oscilações rítmicas de 11-16 Hz (mais frequentemente, 12-14Hz), com duração superior a 0.5 segundos, predominantes nas regiões centrais (AASM, 2007). Os complexos k são eventos de frequência delta, na banda 0.2-0.5 Hz, consistindo numa onda negativa bem definida seguida duma onda positiva que se destaca do EEG de base, com duração superior a 0.5 segundos, predominante nas áreas frontais e no vértice (AASM, 2007). Na fase 2, que dura cerca de 45 a 55% do TTS, o estímulo que produziria um despertar na fase 1, resulta frequentemente num complexo k evocado sem despertar. Com o decorrer da fase 2, verifica-se um aumento da actividade de ondas lentas (0.5-2 Hz) de alta voltagem (superior a 75 μ V), designadas também de ondas delta, atingindo-se a fase 3 quando esta actividade for superior a 20% da duração da época (Carskadon & Rechtschaffen, 2000; AASM, 2007). No primeiro ciclo de sono, a duração da fase 3, é de cerca de 20 a 40 minutos. No TTS, a fase 3 ocupa aproximadamente 13 a 23%. Durante o SLP

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

verifica-se um maior limiar de despertar, comparativamente com as fases anteriores (Roth, 2004).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

1.6. Sono REM

O sono REM pode também ser designado por sono paradoxal, por sono dessincronizado, por sono activo e por sono dos sonhos (Siegel, 2000). Até à descoberta dos movimentos rápidos dos olhos, o sono era considerado universalmente como um estado de inactividade cerebral (Dement, 2000). Em 1951, Kleitman incumbiu Azerinsky da difícil e entediante tarefa de visualizar os movimentos dos olhos durante o sono em crianças, verificando então que existia ritmicidade na ocorrência destes movimentos. Decidiram de seguida estudar os movimentos dos olhos no sono dos adultos, chegando à conclusão que este estudo seria facilitado através do registo destes movimentos – electroculograma – em vez da observação directa (Dement, 2000).

O sono REM no Homem adulto é identificado pela presença simultânea de actividades específicas: verifica-se dessincronia no EEG, ausência de actividade muscular no EMG e surtos periódicos de movimentos rápidos dos olhos no EOG (Carskadon & Rechtschaffen, 2000; Siegel, 2000).

O EEG a nível cortical, apresenta actividade de baixa voltagem, com períodos de ritmo alfa, mais lento que na vigília, podem também ser observadas as ondas em dentes de serra (ondas de 2-6 Hz, de forma triangular, frequentemente serradas) (Niedermeyer, 2005; AASM, 2007). No entanto, estudos com o registo de eléctrodos profundos, sugerem que em sono REM no hipocampo o EEG apresenta-se síncrono com uma frequência entre 4-10Hz (banda teta). Outros dos fenómenos sub-corticais observados em sono REM são as ondas ponto-geniculo-occipitais (PGO), estas são geradas na protuberância e são transmitidas a núcleos talâmicos do córtex como núcleo genículo-lateral (Siegel, 2000). Existe evidência através de estudos de lesão e de estimulação de determinadas zonas do cérebro, de que o início/fim de sono REM tem origem na relação entre as células *REM-on* situadas na formação reticular ascendente e as células *REM-off* situadas nos núcleos da Rafe (Siegel, 2000).

No sono REM, verifica-se activação do EEG acompanhada de supressão do tónus muscular e dos reflexos, através da inibição dos motoneurónios espinais, podendo no entanto, verificar-se curtas e breves contracções musculares, que precedem geralmente os movimentos rápidos dos olhos (Carskadon & Rechtschaffen, 2000; Siegel, 2000). Esta fase do sono é constituída por períodos tónicos e fásicos, que se distinguem no

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

EEG de superfície através de curtos episódios de movimentos rápidos dos olhos, no EEG sub-cortical através das ondas PGO, no EMG através de súbitas contracções musculares e também através de irregularidades na actividade cardio-respiratória, caracterizando assim o período fásico, ao qual se seguem períodos de relativa inactividade (períodos tónicos) (Carskadon & Dement, 2000; Roth, 2004). O limiar de despertar em sono REM é variável (Carskadon & Dement, 2000).

1.6.1. Densidade de movimentos rápidos dos olhos

A densidade dos movimentos dos olhos varia ao longo da noite, aumentando nos últimos períodos de sono REM, relativamente a períodos anteriores (Khalsa & Conroy, 2002; Niedermeyer, 2005). Nos jovens adultos a maior parte dos movimentos dos olhos (60-70%) ocorrem em surtos, sendo este facto considerado normal (Ficca & Gori, 1999). Estudos anteriores revelam que a densidade de REM's se mantém estável ao longo da vida, apesar do aumento da densidade de REM's nos últimos períodos de sono REM não se verifica nos idosos (Ficca & Gori, 1999). Antonioli & Solano em 1981, ao estudar a densidade de REM's e suas inter-relações com outros parâmetros do sono REM, verificou que a densidade de REM's apresenta um padrão relativamente estável no mesmo indivíduo durante sete noites consecutivas, de privação e recuperação do sono REM, sendo independente de outros parâmetros do sono REM, tais como a sua percentagem no TTS ou a sua latência. Também Lucidi & Devoto em 1996, estudaram a densidade de REM's mas sugerindo a hipótese de que esta poderia ser considerada uma forma de avaliar a necessidade de sono, assim, verificou que a densidade de REM's diminuía de forma proporcional à redução do TTS e que quanto menor a densidade de REM's, maior a percentagem de SLP. Smith & Lapp em 1991, associaram a densidade de REM's ao processo de consolidação da memória a longo prazo, verificando ainda que a densidade de REM's atingia o seu valor máximo no 4º período de REM.

Em pacientes com depressão verificam-se alterações ao nível do sono REM, incluindo diminuição da latência do sono, aumento do sono REM e da densidade de REM's durante o primeiro ciclo de sono (Vgontzas & Bixler, 1997). Também Wichniak & Antczak, em 2002 verificaram o aumento da densidade de REM's em indivíduos com

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

depressão, comparativamente a controlos. Verificaram ainda, que ao contrário do grupo controlo, nos indivíduos com depressão não se verificava aumento da densidade de REM's ao longo dos vários períodos de sono REM.

Em indivíduos com narcolepsia verificou existir-se também um aumento da densidade de REM's, assim como um aumento das breves contracções musculares referidas no ponto anterior (Geisler *et al*, 1987).

Para o estadiamento, por inspecção visual, dos movimentos rápidos dos olhos no presente estudo foram definidos critérios, com base em estudos anteriores (Smith & Lapp, 1991; Wichniak & Antczak, 2002; Agarwal *et al*, 2005). Assim, consideraram-se movimentos rápidos dos olhos, quando se registavam simultaneamente em ambos os canais de EOG (LOC e ROC), quando estes movimentos eram síncronos e opostos, com uma amplitude mínima de 25 μ V e duração de 0,33-1 segundo (Figura 1).

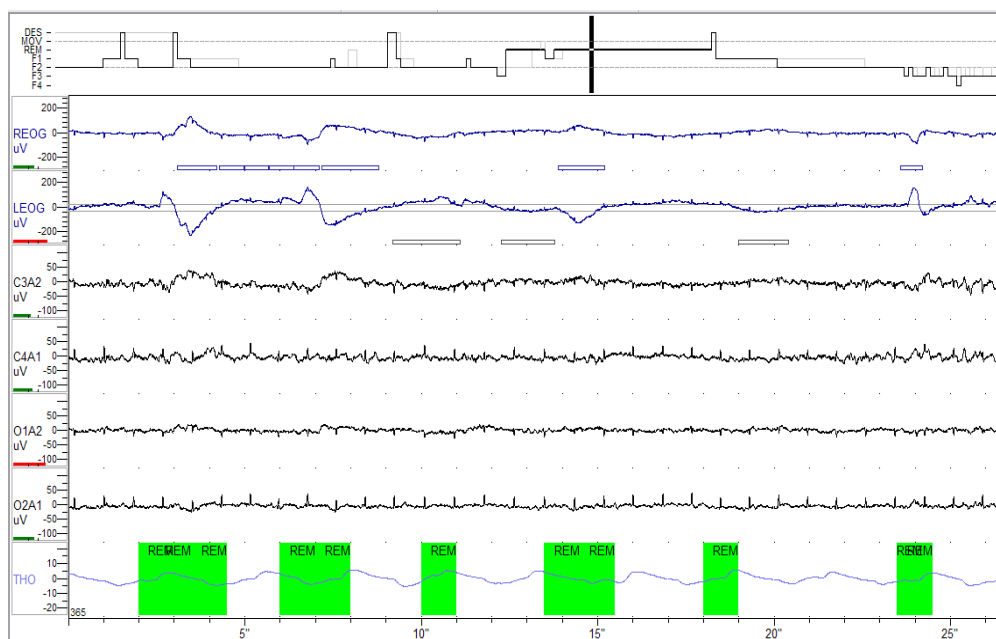


Figura 1 – Exemplo de estadiamento de movimentos rápidos dos olhos

2. Síndrome de apneia obstrutiva do sono

2.1. História

O novelista Charles Dickens, na obra “*The Posthumous Papers of the Pickwick Club*”, publicada em 1836, efectuou a primeira descrição de um indivíduo que possivelmente sofria de apneia obstrutiva do sono. A personagem *Joe*, foi descrita como um rapaz obeso, excessivamente sonolento, com ressonar muito ruidoso e que possivelmente sofria de insuficiência cardíaca direita – “*Pickwickian syndrome*” (Bao & Guilleminault, 2005). Broadbent em 1877 foi o primeiro médico a descrever os aspectos clínicos da posteriormente denominada síndrome de apneia obstrutiva do sono. No entanto, a expressão *Pickwickian syndrome*, só foi introduzida em 1956 por Burweel *et al* que estudaram pacientes obesos, com sonolência diurna, hipercapnia e *cor pulmonale*. Em 1965 foi descrita a apneia do sono e os seus achados polissonográficos, por Gastaut, Tassinari e Duron em França, bem como por Jung e Kuhlo na Alemanha. Em 1976, Guilleminault *et al*, introduziram as expressões “Síndrome de apneia do sono” e “Síndrome de apneia obstrutiva do sono”, de modo a descrever a ocorrência desta síndrome em indivíduos *non-Pickwickians*. Ao longo de cerca de cento e sessenta anos, a Síndrome de apneia obstrutiva do sono tem sido alvo de múltiplos estudos e de muitos avanços quer ao nível da sua definição, de sinais e sintomas relacionados, e de tratamento.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.2. Definição

Síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono (AASM, 2007). Estes episódios manifestam-se como uma redução (hipopneia) ou completa cessação (apneia) do fluxo aéreo, apesar do esforço inspiratório. Estes eventos respiratórios terminam geralmente devido à ocorrência de micro-alertas. A dessaturação de oxi-hemoglobina, aspecto característico também da SAOS, ocorre devido à inadequada ventilação alveolar e, quando os eventos respiratórios são mais longos verifica-se também um aumento da pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO_2). Para se considerar a existência de apneia, os eventos respiratórios devem ter a duração mínima de dez segundos, deve também estar presente uma diminuição de 90% da amplitude do fluxo respiratório, durante pelo menos 90% da sua duração. As apneias podem ser classificadas em obstrutivas, quando existe presença de movimentos respiratórios torácicos e abdominais ao longo de toda a apneia, centrais, quando se verifica a ausência de movimentos respiratórios torácicos e abdominais durante toda a apneia, ou mistas quando esta ausência de movimentos se verifica no início da apneia, aparecendo no final desta. Relativamente às hipopneias, podem ser definidas como eventos respiratórios que apresentam uma redução do fluxo respiratório superior a 30% (durante pelo menos 90% da sua duração), tendo como duração mínima dez segundos, quando acompanhadas de dessaturação de oxi-hemoglobina superior a 4%; e também como eventos respiratórios que apresentam uma redução do fluxo respiratório superior a 50% (durante pelo menos 90% da sua duração), com duração mínima de dez segundos, acompanhadas de dessaturação de oxi-hemoglobina superior a 3% e/ou micro-alerta (AASM, 2007).

Encontram-se também descritos eventos como, micro-alertas relacionados com esforço respiratório (RERA), sendo estes caracterizados pelo aumento do esforço respiratório, que conduz a um micro-alerta, mas que não cumpre critérios para apneia obstrutiva, mista ou hipopneia, com a duração mínima de dez segundos. RERA encontra-se incluído na definição de SAOS, deixando de se referir a Síndrome de aumento da resistência das vias aéreas superiores, descrito por Guilleminault em 1992, por não se considerar ser uma síndrome distinta com fisiopatologia única (AASM, 2007).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.3. Fisiopatologia e factores predisponentes

2.3.1. As apneias obstrutivas consistem em períodos de cessação da respiração apesar do contínuo esforço para respirar, causada pelo colapso da via aérea superior (Douglas & Polo, 1994). A permeabilidade da via aérea superior depende da acção de músculos dilatadores, que contraem durante cada inspiração de forma a prevenir o encerramento desta por sucção. Durante o sono, o tónus muscular diminui, verificando-se relaxamento dos músculos dilatadores da via aérea superior, este efeito resulta na maior parte dos indivíduos num estreitamento desta, causando o fluxo turbulento e a vibração típicas do ressonar. A zona mais estreita da via aérea superior num indivíduo normal, acordado é a região caudal do palato mole, especialmente em decúbito. A obstrução quase sempre ocorre entre esta região e a epiglote, devido não só ao facto de ser a zona mais estreita, mas também porque não existe nesta zona suporte cartilaginoso, sendo a sua permeabilidade mantida sobretudo devido aos músculos dilatadores referidos anteriormente (Chervin & Guilleminault, 1996).

Apneias obstrutivas, mistas, hipopneias e RERA's, resultam num breve micro-alerta do sono, causado pelo aumento do esforço respiratório. Este micro-alerta leva à restauração do tónus dos músculos dilatadores da via aérea superior. Episódios consecutivos destes eventos podem ocorrer centenas de vezes durante uma noite de sono, conduzindo à fragmentação do sono e posteriormente aos sintomas diurnos característicos da SAOS.

2.3.2. Factores predisponentes

Existem factores considerados predisponentes à ocorrência de oclusão da via aérea superior, que incluem o facto de ser do sexo masculino, de média idade, ou história familiar positiva, assim como factores anatómicos, como obesidade e alterações na estrutura craneo – facial, ou fisiológicos, como o sono, álcool e sedativos, que inibem a função dos músculos dilatadores da via aérea superior (Douglas & Polo, 1994; Vgontzas & Kales, 1999). Em indivíduos obesos, particularmente na obesidade torácica e abdominal, o estreitamento da via aérea superior pode ser devido ao depósito de tecido adiposo posterolateral, relativamente a esta. No que diz respeito às alterações anatómicas na estrutura craneo – facial, estas incluem situações como retrognatia, micrognatia, hipertrofia das amígdalas e dos adenóides, hipertrofia da úvula, síndrome

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

da face comprida, palato estreito e arqueado, obstrução nasal (desvio septo nasal), macroglossia, aumento tecido mole ao nível da faringe, cruzamento dental e má oclusão, entre outras (Douglas & Polo, 1994; Chervin & Guilleminault, 1996; AASM Task Force, 1999; Bao & Guilleminault, 2005). A SAOS pode também ser consequência de outras patologias que facilitem a obstrução da via aérea superior, como são exemplo doenças do foro pulmonar, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), ou doenças restritivas do pulmão, doenças neuro-musculares, como distrofia miotónica, poliomielite e cifoescoliose (Bassiri & Guilleminault, 2000).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.4. Considerações sobre dados epidemiológicos

A prevalência da SAOS é de 4% no sexo masculino e de 2% no sexo feminino, em indivíduos com idades compreendidas entre 30-64 anos (Young *et al*, 1993; O'Connor *et al*, 2000; Shepertychy *et al*, 2005), esta diferença entre sexos não se encontra totalmente esclarecida, alguns estudos apontam para o facto da SAOS estar sub-diagnosticada nas mulheres, segundo o *Wisconsin Sleep Cohort Study*, a SAOS encontra-se sub-diagnosticada em mais de 90% das mulheres com SAOS moderada a grave (Shepertychy *et al*, 2005). Ainda, segundo Young *et al* em 1997, estima-se que entre indivíduos de meia-idade, a SAOS se encontra sub-diagnosticada em cerca de 93% no sexo feminino e 82% no sexo masculino. Outra das causas apontadas para a diferença na prevalência da SAOS entre homens e mulheres é a influência das hormonas sexuais, existem estudos divergentes sobre o seu papel na SAOS, e a incidência nas mulheres aumenta no período pós-menopausa (Dzaja *et al*, 2005). Segundo Davies & Stradling em 1996, numa revisão de 12 estudos sobre a prevalência da SAOS, estima-se que esta seja de 1 a 5% nos homens adultos. Segundo Lindberg & Gillason em 2000, numa análise de 9 estudos estima-se que a SAOS se encontre sub-diagnosticada em 0,3 a 5% da população geral.

No estudo de Young *et al* em 1993, entre 3513 homens e mulheres com idades compreendidas entre 30 e 60 anos, em que foram utilizados questionários para realizar *screening* de SAOS, destes, 602 indivíduos realizaram polissonografia nocturna. Estimou-se que 24% dos homens e 9% das mulheres tinham um IAH > 5/hora e que IAH > 15/hora se encontrava presente em 9% dos homens e 4% das mulheres.

A SAOS pode ocorrer em todos os grupos etários, segundo Bixler *et al* (1998), a prevalência de SAOS e a presença de sintomas diurnos relacionados com SAOS, é máxima no grupo com idades entre 45 e 64 anos. Ainda, segundo Coleman *et al* (1982), a incidência máxima de SAOS ocorre entre a 5ª e 7ª décadas de vida.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.5. Diagnóstico e gravidade

Para um correcto diagnóstico da SAOS, deve de início realizar-se uma anamnese que aborde sintomas sugestivos de SAOS, a higiene do sono e o padrão de sono-vigília, o horário de trabalho, hábitos alcoólicos, medicamentosos e outros, patologias conhecidas e informação complementar do parceiro (Bassiri & Guilleminault, 2000). A sonolência diurna deve ser objecto de avaliação de forma subjectiva, através de questionários como a Escala de Sonolência de Epworth ou Escala de Sonolência de Stanford. (Mitler *et al*, 2000). Podem também ser aplicados questionários para avaliação de sintomas e sinais sugestivos de SAOS, tais como *Sleep Disorder Questionnaire* ou *Berlin Questionnaire*. Estes questionários inventariam uma série de itens, como roncopatia, apneias testemunhadas por outros, hábitos de sono e doenças associadas, tais como hipertensão arterial (Vaughn & D'Cruz, 2000). O facto de aplicar qualquer um destes questionários não significa que o diagnóstico de SAOS esteja concluído, sendo a polissonografia (PSG) nocturna o método de eleição para efectuar o diagnóstico de SAOS e estabelecer a sua gravidade (AASM, 2007).

A PSG revela os eventos respiratórios, as dessaturações de oxi-hemoglobina, as alterações da macro e micro-estrutura do sono e alterações comportamentais dos indivíduos (Bassiri & Guilleminault, 2000). Este exame pode ser realizado num laboratório do sono, com pessoal especializado, que inclui o registo e análise contínuos de variáveis neurofisiológicas e cardiorespiratórias, ao longo da noite (Chervin & Guilleminault, 1996; Bassiri & Guilleminault, 2000; Pittman *et al*, 2004; Bao & Guilleminault, 2005).

A classificação do grau de gravidade da SAOS pode realizar-se com base no Índice de Apneia/Hipopneia (IAH), isto é, o número de apneias/hipopneias identificadas por hora de registo. Sendo considerado de grau ligeiro com IAH entre 5/hora e 14,9/hora, de grau moderado entre 15/hora e 29,9/hora e, de grau severo superior a 30/hora (American Sleep Disorders Association Task Force, 1999).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.6. Apresentação clínica

A SAOS encontra-se associada à obesidade, a queixas como roncopatia, sonolência diurna excessiva (SDE), fadiga, déficit de funções cognitivas (memória e concentração), mas podem também apresentar outras queixas como insônia, cefaleias, depressão (Young *et al*, 1993; Krakow *et al*, 2001; Greenough *et al*, 2002; Kapur *et al*, 2005; Glebocka *et al*, 2006).

2.6.1. Sintomas e Sinais nocturnos

Relativamente à roncopatia, o ronco pode ser descrito como o som criado pelo fluxo turbulento, causado pela vibração dos tecidos moles das vias aéreas superiores, ocorrendo em aproximadamente 32% da população em geral (Vaughn & D'Cruz, 2000; Hublin & Kaprio, 1996). Pode também ser definida como um som extremamente alto, cuja intensidade pode ultrapassar os 65 decibéis, e irregular, normalmente relatado pelo companheiro, que muitas vezes se vê obrigado a mudar de quarto (Bassiri & Guilleminault, 2000), sendo por vezes responsável por problemas entre casais. A roncopatia, de todos os sintomas e sinais relacionados com a SAOS, é das queixas mais comuns e é frequentemente o motivo pelo qual os indivíduos procuram ajuda e são referidos para consulta (Chervin & Guilleminault, 1996; Bassiri & Guilleminault, 2000). Haba-Rubio *et al* em 2005, verificou que a roncopatia era referida como queixa principal em 46,5% dos indivíduos com SAOS. Pode caracterizar-se clinicamente por roncos ruidosos, alternando com episódios de silêncio que duram 20 a 30 segundos (episódios de eventos respiratórios como apneias) que terminam com um som respiratório explosivo (final do episódio de apneia) (Chervin & Guilleminault, 1996; Bao & Guilleminault, 2005). Normalmente a roncopatia piora com a posição de decúbito dorsal, após privação de sono e após ingestão de bebidas alcoólicas (Vaughn & D'Cruz, 2000). Segundo o estudo de Hoffstein & Szalai em 1993, 75% das esposas relatavam episódios de apneia, que terminavam com sons tipo “arfar” e de asfixia ou vocalizações. Também Haba - Rubio *et al*, em 2005 descreve que 30,3% dos indivíduos com SAOS apresentavam apneias relatadas pelo companheiro de quarto. Estes relatos descrevem características típicas da SAOS, mas a ausência de roncopatia não exclui o diagnóstico de SAOS (Vaughn & D'Cruz, 2000).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

A sensação de sufocação durante o sono pode também ser uma das queixas referidas pelos pacientes, sendo que esta sensação é na maior parte dos casos aliviada pelo despertar, existindo no entanto, casos menos comuns em que esta sensação é descrita como “sensação de morte eminente”. A maioria destes doentes possui anormalidades anatómicas da via aérea superior, revelando SAOS de grau ligeiro na polissonografia (Bassiri & Guilleminault, 2000).

A actividade motora anormal durante o sono pode também ser um sinal frequente. Os pacientes queixam-se de inquietação durante a noite, queixa esta que pode ser reflectida por movimentos de rotação do corpo e comportamento agitado na cama. Estes movimentos podem ser rudes e agressivos, quer dos membros superiores, bem como dos membros inferiores, geralmente involuntários mas que podem prejudicar o companheiro. Esta actividade motora pode incluir os movimentos periódicos das pernas, bem como deambulação em alguns casos (Bassiri & Guilleminault, 2000; Vaughn & D’Cruz, 2000). Como consequência desta agitação, inquietação e movimentos, a sudorese excessiva pode também ser um dos sintomas presentes nos pacientes com SAOS, segundo Bassiri & Guilleminault em 2000, presente em 66% dos 200 indivíduos com SAOS. A obstrução da via aérea encontra-se associada com alterações significativas nas pressões gastro-esofágicas, sendo por este motivo frequentes as queixas de refluxo gastro-esofágico durante a noite (Bassiri & Guilleminault, 2000). O aumento da pressão intra-abdominal pode também estar relacionado com as queixas de nictúria, por vezes relatadas por estes pacientes. Segundo o estudo de Guilleminault em 2000, 28% dos pacientes com SAOS relataram entre 4 a 7 idas, por noite, à casa de banho.

2.6.2. Sintomatologia diurna

A sonolência diurna é um sintoma comum referido por 5 a 15% da população em geral (Hublin *et al*, 1996). Pode ser definida como a propensão para dormir, sendo relatada por alguns indivíduos como episódios em que adormecem quando pretendem estar acordados. A sonolência é considerada normal quando se aproxima o período apropriado para dormir ou após um longo período de vigília, pelo contrário, a sonolência diurna excessiva (SDE), pode ser definida como a propensão para adormecer

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

em períodos e locais inapropriados (Vaughn & D'Cruz, 2000). A SDE é das queixas mais comuns entre pacientes adultos com SAOS (Bao & Guilleminault, 2005). Tal como outros sintomas, a noção de SDE é subjectiva, em que a própria percepção do indivíduo pode influenciar o diagnóstico. Em alguns pacientes, apesar da SDE estar presente, esta pode ser subvalorizada, a sua avaliação deve ser realizada com questões colocadas quer ao paciente, quer aos familiares, com especial atenção para situações sedentárias, como ler, ver televisão ou conduzir por um longo período de tempo (Bassiri & Guilleminault, 2000; Vaughn & D'Cruz, 2000; Chervin *et al*, 2005). Sobretudo no sexo feminino, a queixa de SDE pode não ser a mais referida, sendo que neste sexo a queixa mais referida pode ser o cansaço (Chervin *et al*, 2005). Assim, a SDE pode ser classificada em vários graus, na SDE de grau ligeiro os pacientes adormecem em situações como ler ou ver televisão, enquanto que nos graus moderado e grave, podem surgir ataques de sono ao qual não conseguem resistir em situações como, a conduzir, durante uma conversa ou durante as refeições. Nos casos de SDE moderada e grave, os indivíduos podem colocar-se em risco de acidentes pessoais, de trabalho e de viação, existindo assim um impacto major na sua saúde e no seu bem-estar (Young *et al*, 1993; Vaughn & D'Cruz, 2000; Sheperdychy *et al*, 2005; Glebocka *et al*, 2006). O grau de sonolência pode ser quantificado subjectivamente através de questionários ou, objectivamente, através de parâmetros fisiológicos, como o Teste de Latências Múltiplas do Sono. Este teste quantifica objectivamente a sonolência, através de parâmetros fisiológicos, determinando o início do sono. A Escala de Sonolência de Epworth (ESE) é um exemplo de questionário, sendo considerado um instrumento de medida subjectiva da SDE. Nesta escala o indivíduo tem que responder numa perspectiva retrospectiva, numa escala de 0 a 3, qual a probabilidade de adormecer em 8 situações distintas, mas comuns da vida diária, em que 0 é probabilidade nula, e 3 probabilidade muito elevada (Johns, 1992; Johns, 1994; Vaughn & D'Cruz, 2000). Segundo Johns, 1992, a ESE apresenta correlação significativa com o grau de severidade da SAOS, isto é com o Índice de Apneia/Hipopneia. A ESE apresenta elevada reprodutibilidade e elevado nível de consistência entre as oito situações (Johns, 1992).

Relativamente ao cansaço ou fadiga, estima-se que a sua prevalência seja de 6-45% quando observados nos cuidados de saúde primários (Hossain *et al*, 2005). A fadiga

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

pode ser definida como uma experiência subjectiva, que inclui diminuição do desempenho e alterações psicológicas como diminuição da moral e do humor. Pode também ser classificada relativamente à sua causa, como relacionada com factores laborais (duração, horário e tipo de actividade profissional), mas também com factores não laborais (distúrbios médicos, psiquiátricos e do sono) (Hossain *et al*, 2005). Muitos dos pacientes com SAOS, com sonolência diurna excessiva queixam-se em simultâneo de fadiga e falta de energia. Nos pacientes em que a queixa fadiga aparece isolada, apresentam falta de energia mas não sentem necessidade de dormir mais (Malow, 2000). A fadiga é também uma queixa comum em pacientes com insónia e encontra-se associada a variados distúrbios médicos e psiquiátricos (Vaughn & D'Cruz, 2000).

Segundo Bassiri & Guilleminault, 2000 são também referidas por pacientes com SAOS, alterações da personalidade e do humor, na sequência da fragmentação do sono e da SDE, tais como agressividade, irritabilidade, crises abruptas de ansiedade e reacções depressivas, são mais frequentes que crises de ciúmes e de desconfiança ou perseguição.

Em cerca de 28% dos pacientes com SAOS, foram referidas queixas relacionadas com problemas sexuais, tais como disfunção erétil ou diminuição da libido (Guilleminault, 1994). Segundo Quera-Salva & Guilleminault em 1987, a perda de audição referida por alguns pacientes com SAOS poderá estar relacionada com a roncopatia e com a intensidade desta, não sendo esta perda de audição major.

Tal como referido anteriormente, os doentes podem apresentar sintomas como sonolência diurna excessiva (SDE), défice de funções cognitivas (memória e concentração), fadiga, mas podem também apresentar outras queixas como insónia, cefaleias, depressão (Young *et al*, 1993; Glebocka *et al*, 2006; Greenough *et al*, 2002; Kapur *et al*, 2005; Krakow *et al*, 2001).

Quanto às cefaleias, os pacientes com SAOS geralmente apresentam cefaleias matinais ou cefaleias que os acordam a meio da noite. Cerca de 70% da população tem cefaleias ocasionais, sendo este sintoma pouco específico. Para determinar a sua etiologia é importante descrever características das cefaleias, tais como a localização, qualidade e natureza da dor, e eventuais associações (Vaughn & D'Cruz, 2000). Segundo Bassiri & Guilleminault, 2000, aproximadamente 50% dos pacientes com SAOS referiram

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

cefaleias generalizadas, maçadoras, matinais ou nocturnas. Nestes pacientes estas cefaleias podem encontrar-se relacionadas com o aumento de dióxido de carbono e com saturações baixas de oxi-hemoglobina (Vaughn & D'Cruz, 2000).

Relativamente às insónias, apesar de menos frequente, os indivíduos com SAOS podem referir insónia, visto que sentem dificuldade em manter o sono. Contudo, a insónia pode ser definida como a dificuldade em iniciar ou manter o sono, geralmente associada a consequências diurnas. As insónias podem ser devidas a distúrbios do mecanismo do sono ou consequências de outros distúrbios médicos ou psiquiátricos (Vaughn & D'Cruz, 2000). Rosa & Bonnet em 2000, verificaram que de 177 indivíduos estudados, 68,4% referiam queixas de insónias, e estes apresentavam aumento da latência do sono, despertares mais frequentes e aumento do tempo de vigília durante o tempo de registo. Ohayon & Paiva em 2005, descrevem que na população portuguesa, 28,1% desta, apresentava pelo menos um sintoma de insónia. Verificaram ainda que 12,1% apresentavam queixas de insónia inicial e 21% queixas de insónia de manutenção.

Segundo Sharafkhaneh & Giray em 2005, dos 4060 indivíduos estudados com SAOS, 21,8% apresentavam diagnóstico de depressão, 16,7% níveis elevados de ansiedade, 11,9% com stress pós-traumático, 5,1% apresentam psicoses e 3,3% doença bipolar. Estes sintomas de depressão e ansiedade podem resultar do facto dos indivíduos com SAOS reconhecerem os seus défices cognitivos e da sensação de incapacidade para melhorar a situação. Segundo o estudo de Farina *et al* em 2003, que comparava indivíduos com diagnóstico de depressão com indivíduos saudáveis, relativamente aos parâmetros polissonográficos, verificou que os indivíduos com depressão apresentavam menor eficiência do sono, maior percentagem de sono REM e aumento da latência para sono REM. Segundo Parrino *et al* em 2004, os indivíduos com depressão geralmente apresentam também diminuição do sono lento profundo e distribuição irregular do sono REM ao longo da noite.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.7. Tratamento

Os principais objectivos do tratamento da SAOS passam, quer por melhorar a respiração nocturna e o sono, aproximando-os da normalidade tanto quanto possível, bem como por tentar eliminar os sintomas diurnos e todas as consequências desta síndrome, referidas no ponto anterior (Chervin & Guilleminault, 1996). A escolha do tratamento pode ser influenciada pela severidade da SAOS. Assim, podem ser sugeridos tratamentos não cirúrgicos, como perda de peso (utilizada frequentemente na SAOS ligeira), abstinência de bebidas alcoólicas, de nicotina e alguns fármacos, como benzodiazepinas, terapia posicional (quando se verifica agravamento acentuado do IAH em decúbito dorsal, deve evitar-se esta posição), tratamento de co-morbilidades, dispositivos orais, cuja objectivo é aumentar o espaço da via aérea superior, proporcionando uma posição anterior estável da mandíbula e terapia com *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) (Chervin & Guilleminault, 1996; Bao & Guilleminault, 2005). A terapia com CPAP pode ser utilizada em todos os graus de SAOS e representa a terapia de primeira linha na SAOS moderada e grave (Bao & Guilleminault, 2005). Os autores do *Wisconsin Sleep Cohort Study* recomendam esta terapia para todos os indivíduos com Índice de Distúrbio Respiratório (IDR) superior a 30/hora. Recomendam ainda a utilização de CPAP, para os indivíduos com IDR entre 5 e 30/hora, com sintomas como, SDE, défices cognitivos, distúrbios de humor e personalidade, insónia e doenças cardiovasculares, incluindo HTA, cardiopatia isquémica e doença cérebro-vascular. A terapia com CPAP não se encontra indicada para indivíduos assintomáticos, sem doenças cardiovasculares com SAOS ligeira. Para os indivíduos com hipoventilação nocturna ou doença pulmonar obstrutiva crónica, concomitantes com SAOS está indicada a terapia com *Bi-level Positive Airway Pressure* (BPAP) que permite ajustar de forma independente as pressões expiratória e inspiratória. A opção cirúrgica tem como principal objectivo eliminar a obstrução, sendo por este motivo requerida uma avaliação pré-operatória adequada, de forma a identificar o local exacto da obstrução. Uma das técnicas mais frequentes é a Uvulopalatofaringoplastia (UPPP). No entanto, estima-se que em cerca de 50% a cirurgia não seja eficaz para tratar o distúrbio respiratório nocturno, sendo necessário em alguns casos utilizar CPAP na tentativa de eliminar eventos respiratórios residuais (Conway *et al*, 1985; Chervin & Guilleminault, 1996; Bao & Guilleminault, 2005).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.8. Morbidade e mortalidade

A SAOS tem sido descrita com frequência como um factor de risco para o desenvolvimento de outras doenças, nomeadamente, Hipertensão Arterial, Arritmias Cardíacas, Enfarte do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral e encontra-se fortemente associado ao aumento do risco de acidentes, pessoais, de viação e no trabalho (Young *et al*, 1993; Shepertychy *et al*, 2005; Glebocka *et al*, 2006). Segundo Peppard & Young em 2000, a SAOS é um factor de risco independente para a Hipertensão Arterial sistémica (HTA) e, por sua vez a HTA é uma co-morbidade frequente da SAOS. Cerca de 30% dos indivíduos com HTA apresentam diagnóstico de SAOS, assim como cerca de 50% dos indivíduos com diagnóstico de SAOS são hipertensos (Bassiri & Guilleminault, 2000). Segundo Moller & Linde em 2003, dos 24 indivíduos com SAOS a efectuar terapia com CPAP, 13 melhoraram significativamente a HTA. Segundo vários autores a SAOS encontra-se associada a um risco aumentado para insuficiência cardíaca congestiva, doença coronária, enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas e acidente vascular-cerebral (AVC) (Lattimore *et al*, 2003; Roche *et al*, 2003). A obesidade é também uma das co-morbidades mais frequentes, segundo Benumof em 2002, cerca de 60-90% dos indivíduos com SAOS são obesos, sendo ainda considerada por este autor a alteração metabólica mais comum nestes pacientes. A obesidade encontra-se também associada a um risco aumentado para diabetes, hiperlipidémia, resistência à insulina e hiperuricémia (Grunstein, 2002).

Lavie *et al* em 1995, ao analisar a mortalidade em 1620 pacientes com SAOS, em que a maioria não se encontrava tratada eficazmente, verificou que a mortalidade elevada se encontrava associada a IAH > 10/hora, nos indivíduos de sexo masculino com idades compreendidas entre 30 e 50 anos, possivelmente devido à associação com HTA.

3. Alterações na estrutura do sono na SAOS

Os indivíduos com SAOS apresentam geralmente alterações ao nível da estrutura do sono, quer da macro-estrutura, bem como da micro-estrutura. Assim, são vários os estudos que demonstram diminuição da eficiência do sono, aumento do sono superficial (fases 1 e 2), diminuição do sono lento profundo, diminuição do sono REM, diminuição da latência do sono e fragmentação do sono (aumento dos micro-alertas) (Kimoff, 1996; Neau *et al*, 2002; Haba-Rubio *et al*, 2005; Chervin *et al*, 2005).

Relativamente à micro-estrutura do sono, nomeadamente aos micro-alertas, verifica-se que estes representam um sinal *major* da fragmentação do sono, mas também uma das características do sono (ASDA, 1992; Halász *et al*, 2004). Segundo a *American Sleep Disorders Association* (ASDA), os micro-alertas são transitórios e geralmente não resultam em episódios de vigília. Os micro-alertas podem ser identificados no estudo polissonográfico, segundo a AASM em 2007, são recomendados os registos de EEG, com dois canais centrais, dois canais frontais e dois canais occipitais, e de EMG com uma derivação bipolar e colocação de três eléctrodos no mento, tal como descrito no ponto 1.3. deste capítulo. Os micro-alertas podem classificar-se em espontâneos, considerados componentes intrínsecos do sono fisiológico, associados a distúrbios do sono, como os movimentos periódicos das pernas ou associados a eventos respiratórios no caso da SAOS. Nesta síndrome os micro-alertas são mais frequentes, ocorrendo geralmente no final dos eventos respiratórios, sendo evidentes a nível cortical, podendo no entanto existir micro-alertas apenas a nível sub-cortical (Thomas, 2003). Na SAOS a fragmentação do sono, traduzida pelos micro-alertas periódicos, é considerada por muitos autores a principal causa de sonolência diurna excessiva, de défices cognitivos e diminuição do desempenho, devido ao facto do sono ser não reparador (Bonnet, 1985; Dingli & Assimakopoulos, 2002). Este facto permanece algo controverso, visto que estudos como de Cheshire *et al*, em 1992 e Kingshott *et al*, em 1998 descrevem associações fracas entre a gravidade dos sintomas e parâmetros polissonográficos. Assim como Martin *et al*, em 1997, também não encontrou relação entre micro-alertas e SDE. O micro-alerta no final do evento respiratório parece ser o elemento que conduz à activação dos músculos das vias aéreas superiores e à normalização do fluxo respiratório, sendo considerado por determinados autores como crucial à vida e como

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

um mecanismo protector contra a asfixia (Kimoff, 1996; Thomas, 2003; Zavodny *et al*, 2006). No entanto, os micro-alertas podem estar ausentes em cerca de 30% das apneias (Dingli & Fietze, 2002). Ainda segundo estes autores o limiar de micro-alerta encontra-se aumentado no SLP e no sono REM, comparativamente ao sono superficial.

Relativamente ao estadiamento de micro-alertas por inspecção visual do registo polissonográfico, segundo as normas de ASDA em 1992 e recentemente da AASM em 2007, os micro-alertas são estadiados nas fases 1, 2 e 3, quando se verifica um aumento abrupto da frequência do EEG, incluindo ritmos alfa, teta e frequências superiores a 16Hz, excluindo os fusos, com duração mínima de 3 segundos, com pelo menos 10 segundos de sono estável a preceder o micro-alerta. Para o estadiamento de micro-alertas em sono REM, devem existir em simultâneo com as alterações referidas anteriormente no EEG, um aumento na actividade do EMG do mento, com duração mínima de 1 segundo. Para o estadiamento do próximo micro-alerta tem que existir pelo menos 10 segundos de sono estável entre estes. A presença de elementos no EEG que precedam o micro-alerta, tais como artefactos, complexos K e ondas delta, devem ser excluídos da duração deste (mínima de 3 segundos) (ASDA, 1992).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Capítulo II – Metodologia

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

1. População

1.1. Indivíduos que realizaram polissonografia no laboratório de estudo do sono do Hospital de Santarém, EPE, desde 2004 com diagnóstico de SAOS de grau moderado. Foi solicitada à comissão de ética e ao Conselho de Administração do Hospital de Santarém, EPE, autorização para o desenvolvimento deste estudo (apêndice 2).

2. Amostra

2.1. Grupo com SAOS – constituído por 30 indivíduos com diagnóstico de SAOS de grau moderado, com idades compreendidas entre 50-65 anos, no decorrer da constituição deste grupo foram excluídos 22 indivíduos (14 do sexo masculino e 8 do sexo feminino), 10 devida à utilização de medicação psico-activa, 7 por apresentarem menos de 3 ciclos de sono NREM-REM, 3 por terem eficiência do sono inferior a 70%, 1 por não ser a primeira polissonografia em ambiente laboratorial, e 1 devido a doença coronária grave;

2.2. Grupo controlo – constituído por 14 indivíduos sem queixas de sono (Escala de Sonolência de Epworth inferior a 10 e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh inferior a 5), com polissonografia nocturna não sugestiva de distúrbios do sono, com o mesmo intervalo de idade. Foram realizadas 18 polissonografias nocturnas a indivíduos voluntários, das quais foram excluídas 4 (3 do sexo masculino e 1 do sexo feminino), 3 por apresentarem IAH > 5/hora, sendo 2 de grau ligeiro e 1 de grau moderado e, 1 devido a eficiência do sono diminuída (< 70%).

3. Critérios de selecção

3.1. Foram seleccionados os indivíduos cuja polissonografia foi a primeira realizada em ambiente laboratorial, com 3 ciclos de sono NREM-REM no mínimo, com eficiência de sono superior a 70% e, com IAH de grau moderado.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

4. Critérios de exclusão

4.1. Foram excluídos os indivíduos que apresentaram doença cardíaca com evento cardíaco recente (episódios de angina instável e enfarte do miocárdio há 6 meses), doença pulmonar grave (VEMS <50%), doenças neuromusculares e endócrinas, doenças neurológicas, outros distúrbios do sono que interfiram com estrutura do sono e uso de medicação que interfira com estrutura do sono.

5. Tipo de estudo

5.1. O estudo foi considerado descritivo-correlacional, através do qual se investigou a existência de relações entre as variáveis e se descreveu essas relações. Foi também considerado transversal pois as avaliações das variáveis são efectuadas no mesmo momento (micro-estrutura do sono e apresentação clínica da SAOS). Neste estudo serão utilizadas variáveis qualitativas, como sexo e sintomas da SAOS, sendo todas as outras variáveis quantitativas (Fortin & Duhamel, 1996).

6. Métodos

6.1. Foram consultados os processos clínicos dos indivíduos com diagnóstico de SAOS de grau moderado, foram registados dados como sexo, idade, índice de massa corporal, hábitos alcoólicos, sintomas referidos por cada paciente, pontuação da Escala de Sonolência de Epworth, para avaliar o grau de sonolência diurna. Foram recrutados indivíduos voluntários para a constituição do grupo controlo, com idades compreendidas entre os 50 e os 65 anos de idade, sendo 7 indivíduos do sexo masculino e 7 do sexo feminino. Para avaliar o grau de sonolência diurna, todos os indivíduos preencheram a Escala de Sonolência de Epworth (anexo 1); para avaliar a qualidade de sono, foi também preenchido o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (anexo 2). Todos os indivíduos assinaram o consentimento informado (apêndice 2).

Os registos polissonográficos foram efectuados no equipamento *Alice 5 – Respironics*, Murrysville, EUA, com o número de série – A5BS04795 de 2004 e incluíram monitorização de: EEG, 2 canais centrais (C3A2, C4A1) e 2 canais occipitais (O1A2, O2A1), segundo o sistema internacional de colocação de eléctrodos 10-20,

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

electromiograma mentoniano (EMG), electroculograma (EOG), com 2 eléctrodos (esquerdo - LEOG, direito - REOG), electromiograma tibial em ambos os membros inferiores, 1 derivação de electrocardiograma (ECG), termistor oro-nasal (Pro-tech, modelo P1274), cânula nasal (Pro-tech, modelo P1304), detecção de movimentos toraco-abdominais (sensores piezoeléctricos Pro-tech, modelo P 1586), sensor para registo das vibrações associadas à roncopatia (Pro-tech, modelo P 1716), sensor de posição corporal (Pro-tech, modelo P1694) e oximetria de pulso (LNOP DC *Series* da *Masimo Set*). Os sinais de EEG e EOG foram adquiridos com filtros passa-alto de 0,3 Hz e passa-baixo de 35 Hz e frequência de amostragem de 200 Hz. Os sinais de EMG com filtros passa-alto de 10Hz e passa-baixo de 100Hz e frequência de amostragem de 200Hz (ASDA, 2007). Os sinais de roncopatia (filtros 10-100), fluxo respiratório (filtros 0,1-15) e ECG foram adquiridos com frequência de amostragem de 200 Hz, os movimentos torácico e abdominal com frequência de amostragem de 100 Hz e a oximetria de pulso e a posição corporal com frequência de 1 Hz.

Estes registos foram estadiados, por inspecção visual, para os parâmetros de sono e respiratório, em épocas de 30 segundos, independentemente por dois técnicos. As diferenças encontradas, foram resolvidas após discussão e chegada a consenso. O estadiamento do sono (fases I, II, III do sono NREM e sono REM) foi realizado segundo os critérios da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM 2007). O estadiamento dos parâmetros respiratórios foi realizado segundo as recomendações da AASM, 2007. Os movimentos das pernas e saturação de oxi-hemoglobina foram estadiados segundo os critérios de WASM e IRLSSG de 2006 e AASM, 2007. Micro-alertas foram estadiados durante todo o registo polissonográfico, no canal C4A1, segundo os critérios da AASM (2007). Movimentos rápidos dos olhos foram estadiados, no 2º período de sono REM, no canal C4A1, segundo os critérios definidos no ponto 1.6.1. do Capítulo I. O ciclo de sono não-REM/REM, foi definido segundo os critérios de Feinberg & Floyd, 1979.

Após o estadiamento por inspecção visual dos registos polissonográficos, para cada um dos indivíduos, quer do grupo com SAOS, quer do grupo controlo, foram registados parâmetros do sono convencionais (Rechtschaffen & Kales, 1968, AASM 2007) como:

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

- Tempo de Registro (TR) – tempo desde o apagar das luzes até ao acender, em minutos;
- Tempo Total de Sono (TTS) – tempo desde o início do sono até ao final, em minutos, excluindo os episódios de vigília;
- Eficiência do sono – $100 \times (TTS/TR)$;
- Latência para sono – número de minutos entre desligar a luz e a primeira época de sono;
- Latência para sono REM – número de minutos entre o início do sono e a primeira época de sono REM;
- Percentagem das Fases do sono – percentagem de cada uma das fases do sono, relativamente ao TTS;
- Índice de Apneia/Hipopneia – número de apneias/hipopneias por hora, relativamente ao TTS;
- Índice de Apneia/Hipopneia em sono REM – número de apneias/hipopneias por hora, relativamente à duração sono REM;
- Índice de Apneia/Hipopneia no 2º período de sono REM – número de apneias/hipopneias por hora, relativamente à duração do 2º período de sono REM;
- Índice de dessaturação de oxi-hemoglobina – número de dessaturações de oxi-hemoglobina por hora, relativamente ao TTS;
- Índice de dessaturação de oxi-hemoglobina em sono REM – número de dessaturações de oxi-hemoglobina por hora, relativamente à duração de sono REM;
- Índice de dessaturação de oxi-hemoglobina no 2º período de sono REM – número de dessaturações de oxi-hemoglobina por hora, relativamente à duração do 2º período de sono REM;

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

- Saturação mínima de Oxi-hemoglobina – valor mínimo da saturação de Oxi-hemoglobina registado no TTS;
- Índice de micro-alerta total – número de micro-alertas por hora, relativamente ao TTS;
- Índice de micro-alerta em sono NREM – número de micro-alertas por hora, relativamente à duração do sono NREM;
- Índice de micro-alerta em sono REM – número de micro-alertas por hora, relativamente à duração do sono REM;
- Índice de micro-alerta no 2º período de sono REM – número de micro-alertas por hora, relativamente à duração do 2º período de sono REM;
- Percentagem Roncopatia – duração total dos episódios de ronco, relativamente ao TTS;
- Percentagem tempo de registo com saturação oxi-hemoglobina inferior a 90%;
- Densidade de REM's no 2º período de sono REM – número de REM's por minuto, no 2º período de sono REM.

Para o tratamento estatístico dos dados colhidos, foi utilizado o programa informático *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 14.0. Inicialmente realizou-se uma análise estatística descritiva das variáveis quantitativas em relação às suas frequências, medianas, médias, desvios-padrão e intervalos de confiança a 95%. Quanto às variáveis qualitativas, como os sintomas da SAOS foram determinadas as suas frequências e apresentados os gráficos de barras (Murteira *et al*, 2002; Marques de Sá, 2003).

Seguidamente, com o intuito de verificar o primeiro e o segundo objectivos deste estudo, isto é, verificar ou não a existência de diferenças relativamente à micro-estrutura do sono, nomeadamente micro-alertas e densidade de REM's, entre a amostra com SAOS e a amostra controlo e, entre sexos na amostra com SAOS, foi testada a normalidade da distribuição das amostras, através do teste de Shapiro - Wilk, de forma a

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

determinar quais os testes estatísticos adequados, paramétricos ou não - paramétricos. Quando se verificou a normalidade das amostras foi utilizado um teste de Hipóteses para duas amostras independentes. Nos casos em que não se verificou a normalidade nas duas amostras utilizou-se o teste de Mann - Whitney, visto que se tratavam de duas amostras independentes. Em todos os testes estatísticos considerou-se um nível de significância de 0.05 (Murteira *et al*, 2002; Marques de Sá, 2003). Ainda, em algumas variáveis em que não foi possível utilizar o teste de Mann - Whitney, utilizou-se o teste de Levene para comparação de duas amostras em relação à sua variância.

De forma a verificar o último objectivo geral, ou seja determinar a existência de relação entre a micro-estrutura do sono (micro-alertas e densidade de REM's) e a apresentação clínica da SAOS (sonolência diurna excessiva, cefaleias, cansaço, depressão, insónia, fragmentação do sono, tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina inferior a 90%, roncopatia e saturação de oxi-hemoglobina mínima), foram também aplicados os testes referidos anteriormente para as variáveis qualitativas (sonolência diurna excessiva, cefaleias, cansaço, depressão e insónia) separando os indivíduos em dois grupos, com e sem sintomas, comparando os valores médios das suas densidades de REM's e micro-alertas.

Relativamente às variáveis quantitativas (tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina inferior a 90%, roncopatia e saturação de oxi-hemoglobina mínima) foi aplicado o Coeficiente de Correlação de Spearman, medida de associação entre duas variáveis quantitativas com distribuição não normal (Marques de Sá, 2003).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Capítulo III – Apresentação dos Resultados

1. Comparação entre amostra com SAOS e amostra Controlo

Tendo em vista o primeiro objectivo geral deste estudo, ou seja, verificar se existiam diferenças na micro-estrutura do sono (micro-alertas e movimentos rápidos dos olhos) entre os indivíduos com SAOS de grau moderado e os indivíduos do grupo controlo, ambos os grupos foram também comparados em relação às restantes variáveis constituídas como objecto do estudo. Assim, procedeu-se à caracterização das amostras, à análise dos parâmetros electroencefalográficos, à análise dos parâmetros respiratórios e à análise da micro-estrutura do sono, como será descrito de seguida.

1.1. Caracterização demográfica das amostras

A amostra com SAOS e a amostra controlo foram caracterizados relativamente à idade, índice de massa corporal, Escala de Sonolência de Epworth e hábitos alcoólicos. A existência de hábitos alcoólicos, tornou-se relevante na medida em que estes afectam quer a estrutura do sono, tal como referido anteriormente, mas também podem aumentar a frequência e duração dos eventos respiratórios (Issa & Sullivan 1982; Vgontzas & Kales, 1999). Na amostra controlo foi também analisado o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh. As amostras não foram caracterizadas relativamente ao sexo, visto que o número de indivíduos incluídos no estudo foi o mesmo para ambos os sexos, sendo este um dos critérios de inclusão definidos previamente.

	Controlo	SAOS	Valor p
Idade	54,0 ± 1,00	56,5 ± 0,90	0,141*
IMC	25,7 ± 1,02	31,0 ± 0,79	<u>0,000</u>*
ESE	4,7 ± 0,66	14,0 ± 0,85	<u>0,000</u>**

Tabela 1 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com SAOS e a amostra controlo, relativamente às variáveis Idade, IMC e ESE; * Teste de Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Relativamente à variável hábitos alcoólicos, verificou-se que 86,7% (26 indivíduos) da amostra com SAOS não referiram hábitos alcoólicos, 13,3% (4 indivíduos) referiram que tinham hábitos alcoólicos e na amostra controlo nenhum dos indivíduos tinha hábitos alcoólicos (Figura 2).

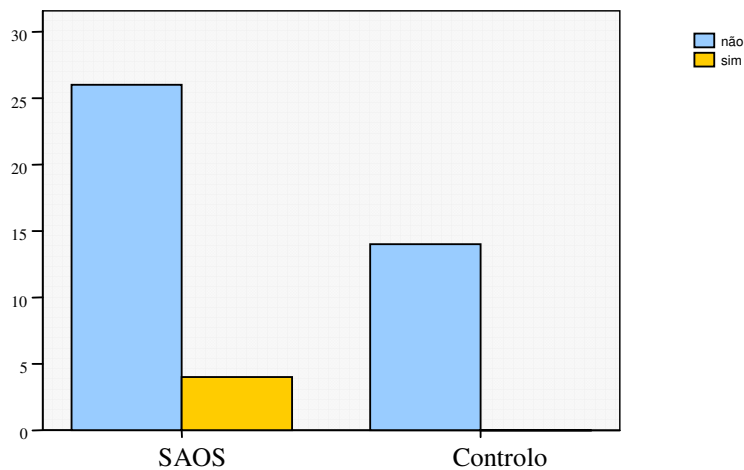


Figura 2 – Comparação entre amostra com SAOS e amostra Controlo relativamente à variável hábitos alcoólicos

Relativamente ao IQSP utilizado na amostra controlo, com o objectivo de avaliar o sono nestes indivíduos, verificou-se que a média foi de $3,2 \pm 0,35$ (normal <5).

1.2. Análise dos Parâmetros Electroencefalográficos

Relativamente a estes parâmetros, e tal como definido no capítulo da metodologia, as amostras foram também caracterizadas quanto a variáveis convencionais, como eficiência do sono, percentagem das diferentes fases do sono, latência do sono e latência do sono REM (tabela 2).

	Controlo	SAOS	Valor p
Eficiência Sono (%)	85,8 ± 1,68	88,0 ± 1,09	0,260**
Fase 1 (%)	13,4 ± 1,77	19,5 ± 1,70	<u>0,035</u>**
Fase 2 (%)	46,6 ± 2,55	49,1 ± 1,70	0,407**
Fase 3 (%)	24,3 ± 3,15	16,8 ± 2,25	0,736*
Sono REM (%)	15,1 ± 1,25	14,6 ± 0,99	0,057**
Latência Sono (min)	8,6 ± 1,1	7,3 ± 1,1	0,517**
Latência Sono REM (min)	106,1 ± 15,8	104,0 ± 8,8	0,970*

Tabela 2 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre amostra com SAOS e amostra controlo, relativamente aos parâmetros electroencefalográficos; * Teste de Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

Verificou-se apenas diferença significativa para a Fase 1 ($p = 0,035$).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

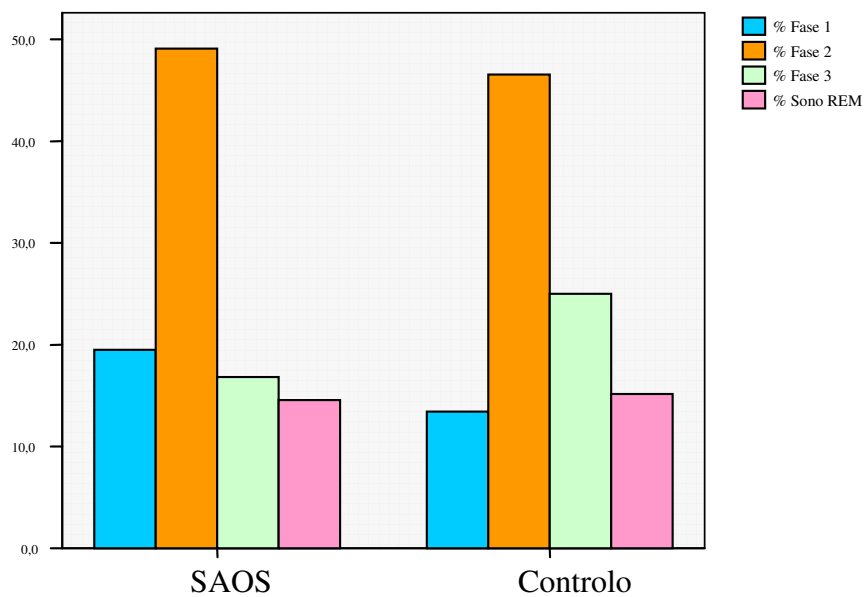


Figura 3 – Comparação entre amostra com SAOS e amostra controlo relativamente às fases do sono

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

1.3. Análise dos Parâmetros Respiratórios

Nesta análise foram incluídas variáveis como, Índice de Apneia/ Hipopneia total, Índice de Dessaturação de Oxigénio, Saturação mínima de Oxi-hemoglobina, Percentagem do Tempo de Registo com Saturação de Oxi-hemoglobina inferior a 90% e Percentagem de Roncopatia no Tempo Total de Sono. Visto que um dos objectivos deste estudo foi estudar a micro-estrutura do sono REM, nomeadamente a densidade de REM's por minuto, foram também analisadas as variáveis Índice de Apneia/ Hipopneia em sono REM, Índice de Apneia/ Hipopneia no 2º período de sono REM, Índice de Dessaturação de Oxi-hemoglobina em REM e Índice de Dessaturação de Oxi-hemoglobina no 2º período de sono REM (tabela 3).

	Controlo	SAOS	Valor p
IAH total	1,9 ± 0,45	24,7 ± 0,88	<u>0,000</u>*
IAH REM	4,1 ± 1,78	37,6 ± 3,31	<u>0,000</u>*
IAH 2º período sono REM	9,1 ± 5,52	49,2 ± 6,71	<u>0,000</u>*
IDO total	0,5 ± 0,23	20,7 ± 1,41	<u>0,000</u>*
IDO REM	2,4 ± 1,07	36,6 ± 3,74	<u>0,000</u>*
IDO 2º período sono REM	8,2 ± 5,39	46,8 ± 6,93	<u>0,000</u>*
SaO2 mínima	92,6 ± 0,84	81,4 ± 1,08	<u>0,014</u>**
% Roncopatia	11,9 ± 3,44	48,8 ± 3,83	<u>0,000</u>*
% TR SaO2<90%	0,01 ± 0,01	5,6 ± 1,95	<u>0,005</u>*

Tabela 3 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre amostra com SAOS e amostra controlo, relativamente aos parâmetros respiratórios; * Teste de Mann-Whitney ** Teste de Levene

Tal como esperado, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas para todos os parâmetros respiratórios estudados, entre a amostra com SAOS e a amostra controlo.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

1.4. Análise da Micro-estrutura do Sono

A análise da micro-estrutura do sono neste estudo incluiu os micro-alertas (índice de micro-alerta total, índice de micro-alerta em sono NREM, índice de micro-alerta em sono REM e índice de micro-alerta no 2º período de sono REM) e a densidade de REM's por minuto, no 2º período de sono REM (tabela 4).

	Controlo	SAOS	Valor p
IMA total	13,0 ± 1,86	20,6 ± 1,60	<u>0,038</u>***
IMA NREM	12,2 ± 1,8	19,9 ± 1,7	<u>0,007</u>*
IMA REM	14,8 ± 2,7	17,9 ± 1,7	0,236*
IMA 2º período sono REM	24,8 ± 6,9	29,7 ± 4,8	0,570**
Densidade REM's	9,5 ± 1,38	11,0 ± 1,10	0,409**

Tabela 4 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre amostra com SAOS e amostra controlo relativamente às variáveis estudadas da micro-estrutura do sono; * Teste de Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses *** Teste de Levene

Verificou-se que as amostras diferiam significativamente em relação ao IMA total e ao IMA em sono NREM.

2. Comparação entre sexo feminino e masculino nos indivíduos com SAOS de grau moderado

Tal como referido no ponto **1.** deste capítulo, tendo em vista o segundo objectivo geral deste estudo, ou seja, verificar se existiam diferenças na micro-estrutura do sono (micro-alertas e movimentos rápidos dos olhos) entre sexos, nos indivíduos com SAOS de grau moderado, ambos os sexos foram também comparados em relação às restantes variáveis constituídas como objecto do estudo. Assim, procedeu-se à caracterização das amostras, à análise dos parâmetros electroencefalográficos, à análise dos parâmetros respiratórios e à análise da micro-estrutura do sono, como será descrito de seguida.

2.1. Caracterização demográfica das amostras

As amostras feminina e masculina, foram caracterizadas relativamente à idade, índice de massa corporal, Escala de Sonolência de Epworth e hábitos alcoólicos, não se verificando diferenças significativas. (tabela 5).

	Feminino	Masculino	Valor p
Idade	56,5 ± 1,34	56,5 ± 1,18	0,971**
IMC	32,1 ± 1,42	29,8 ± 0,58	0,468*
ESE	13,9 ± 1,22	14,1 ± 1,21	0,908**

Tabela 5 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra feminina e masculina com SAOS, relativamente às variáveis idade, IMC e ESE; * Teste de Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

Relativamente aos hábitos alcoólicos verificou-se que na amostra feminina nenhum dos indivíduos tinha hábitos alcoólicos, enquanto na amostra masculina 28,6% (4 indivíduos) referiram hábitos alcoólicos.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.2. Análise dos parâmetros Electroencefalográficos

Tal como na comparação entre a amostra com SAOS e a amostra controlo, foram também analisadas as variáveis eficiência do sono, percentagem das fases do sono, latência do sono e latência do sono REM (tabela 6).

	Feminina	Masculina	Valor p
Eficiência Sono (%)	88,3 ± 1,69	87,7 ± 1,44	0,709*
Fase 1 (%)	16,0 ± 2,55	22,9 ± 1,91	<u>0,039</u>**
Fase 2 (%)	51,2 ± 2,06	47,0 ± 2,64	0,213**
Fase 3 (%)	19,3 ± 2,64	14,4 ± 3,63	0,120*
Sono REM (%)	13,5 ± 1,49	15,7 ± 1,30	0,273**
Latência Sono (min)	8,1 ± 1,54	6,6 ± 1,68	0,406*
Latência Sono REM (min)	117,6 ± 9,68	91,8 ± 11,68	<u>0,002</u>**

Tabela 6 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra feminina e a amostra masculina relativamente aos parâmetros electroencefalográficos; * Teste Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

Verificaram-se apenas diferenças significativas entre mulheres e homens, para as variáveis % Fase 1 e Latência para sono REM.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.3. Análise dos Parâmetros Respiratórios

Tal como no ponto **1.3** deste capítulo, nesta análise estão incluídas variáveis como, índice de apneia/ hipopneia total, índice de apneia/ hipopneia em sono REM, índice de apneia/ hipopneia no 2º período de sono REM, índice de dessaturação de oxigénio total, índice de dessaturação de oxigénio em sono REM, índice de dessaturação de oxigénio no 2º período de sono REM, saturação mínima de oxi-hemoglobina, percentagem do tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina inferior a <90% e percentagem de roncopatia (tabela 7). Verificou-se que as amostras diferiam significativamente, relativamente ao índice de apneia/ hipopneia total, ao índice de dessaturação de oxigénio total e à percentagem do tempo de registo com saturação de oxigénio <90%.

	Feminina	Masculina	Valor p
IAH total	22,3 ± 1,25	27,0 ± 0,91	<u>0,005</u>*
IAH REM	31,1 ± 5,41	22,8 ± 3,77	0,056**
IAH 2º período sono REM	41,2 ± 7,87	31,6 ± 8,10	0,183**
IDO total	17,7 ± 1,53	23,7 ± 2,14	<u>0,030</u>**
IDO REM	29,2 ± 5,42	22,3 ± 4,53	0,166**
IDO 2º período sono REM	39,1 ± 7,95	30,0 ± 8,21	0,217**
SaO2 mínima	83,1 ± 1,18	79,7 ± 1,75	0,084*
% Roncopatia	48,2 ± 5,12	49,5 ± 5,86	0,871*
% TR SaO2<90%	2,2 ± 0,86	9,2 ± 3,63	<u>0,002</u>***

Tabela 7 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra feminina e a amostra masculina relativamente aos parâmetros respiratórios; * Teste Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses *** Teste Levene

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

2.4. Análise da Micro-estrutura do Sono

Relativamente à micro-estrutura do sono, foram analisados parâmetros como, índice de micro-alerta total, índice de micro-alerta em sono NREM, índice de micro-alerta em sono REM, índice de micro-alerta no 2º período de sono REM e densidade de REM's no 2º período de sono REM. Não se verificaram diferenças significativas em relação aos elementos estudados da micro-estrutura do sono entre homens e mulheres (tabela 8).

	Feminina	Masculina	Valor p
IMA total	18,5 ± 2,18	22,8 ± 12,28	0,189**
IMA NREM	16,5 ± 1,97	23,3 ± 2,42	0,059*
IMA REM	18,9 ± 2,45	16,8 ± 2,39	0,633*
IMA 2º período sono REM	35,9 ± 8,00	23,5 ± 5,27	0,146*
Densidade REM's	9,8 ± 0,72	11,3 ± 1,58	0,068**

Tabela 8 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra feminina e a amostra masculina relativamente à micro-estrutura do sono; * Teste Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

3. Apresentação Clínica da SAOS

Tendo em vista o terceiro objectivo geral deste estudo, ou seja, verificar se existia relação entre os elementos estudados da micro-estrutura do sono (micro-alertas e movimentos rápidos dos olhos) e a apresentação clínica da SAOS, nomeadamente sintomas como, sonolência diurna excessiva, cansaço, cefaleias, depressão e insónias, e, sinais como, roncopatia, valor mínimo de saturação de oxi-hemoglobina e tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina <90%, procedeu-se em primeiro lugar à análise descritiva da apresentação clínica na amostra com SAOS, de seguida comparou-se a amostra feminina com a amostra masculina, relativamente à sua apresentação clínica e, por último foi verificada a existência ou não de relação entre os elementos estudados da micro-estrutura do sono e a apresentação clínica da SAOS.

3.1. Análise descritiva dos sintomas na amostra com SAOS

Foram definidos neste estudo como sintomas da SAOS a sonolência diurna excessiva, através da aplicação da Escala de Sonolência de Epworth, o cansaço, as cefaleias, a depressão e as insónias e, como sinais, a roncopatia, a saturação de oxi-hemoglobina mínima e o tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina <90%. Visto que os sinais referidos foram já descritos previamente, procedeu-se de seguida à análise descritiva dos sintomas referidos anteriormente.

Tal como foi descrito na caracterização das amostras no ponto **1.1.3** deste capítulo, a Escala de Sonolência de Epworth apresentou um valor médio de $14,0 \pm 0,84$. Para caracterizar melhor esta variável, dividiu-se também a amostra com SAOS em dois grupos, Escala de Sonolência de Epworth superior a 10 e inferior a 10, isto é, consoante apresentavam SDE significativa ou não. Verificou-se que 76,7% (23), dos 30 indivíduos que constituíam a amostra com SAOS tinham ESE superior a 10, ou seja, apresentavam SDE significativa.

Relativamente à existência ou não de cansaço, verificou-se que este foi referido por 43,3% (13) dos indivíduos. Quanto à existência de cefaleias, estas foram referidas em

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

43,3% (13) dos indivíduos, verificando-se ser das queixas mais frequentes a par da SDE e do cansaço. Em relação à existência de depressão, verificou-se que esta queixa foi referida apenas por 13,3% (4) dos indivíduos. Relativamente à existência ou não de queixas de insónias, estas foram referidas apenas por 10% (3 indivíduos), sendo a queixa menos referida (Figura 4).

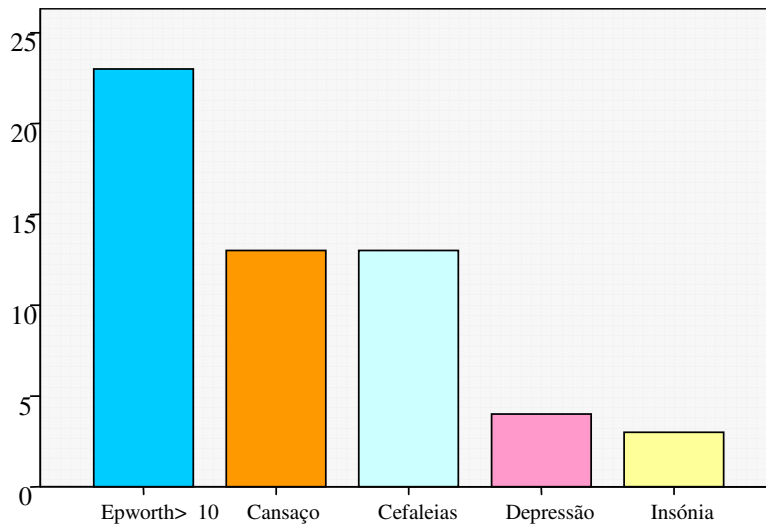


Figura 4 – Frequência dos sintomas referidos pelos indivíduos da amostra com SAOS

3.2. Comparação entre sexo feminino e masculino relativamente à apresentação clínica

3.2.1. Sonolência Diurna Excessiva

Tal como foi referido no 2.1.4. deste capítulo, relativamente à Escala de Sonolência de Epworth, verificou-se que as amostras feminina e masculina não diferiam significativamente, no entanto para caracterizar melhor esta variável, dividiram-se também as amostras feminina e masculina em dois grupos, Escala de Sonolência de Epworth superior a 10 e inferior a 10, isto é, consoante apresentavam SDE significativa ou não. Verificou-se que 40% (12 indivíduos) do sexo feminino, e 36,7% (11 indivíduos) do sexo masculino apresentavam queixas de SDE significativa, ou seja, EE superior a 10, não se verificando diferenças entre sexos (Figura 5).

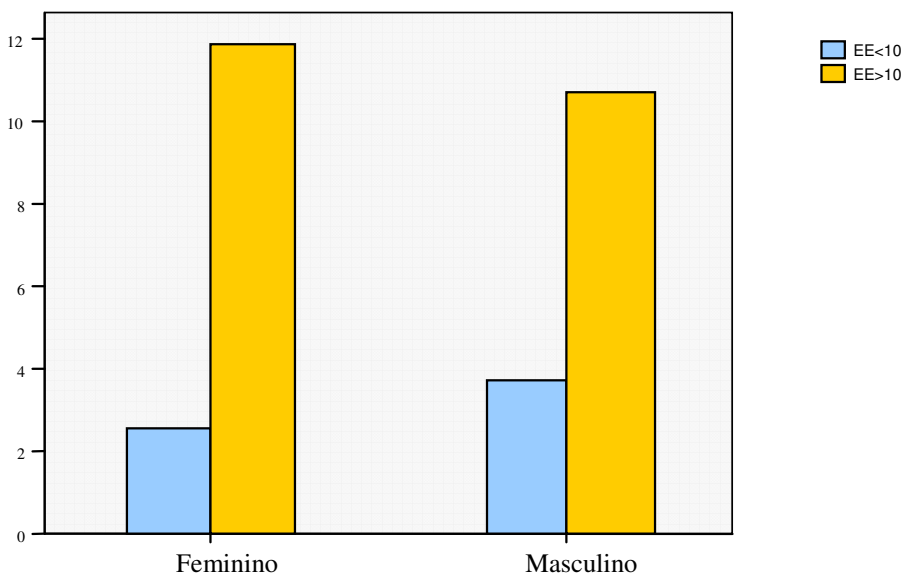


Figura 5 - Comparação entre amostra feminina e masculina relativamente à SDE

3.2.2. Cansaço, Cefaleias, Depressão e Insónias

Relativamente às queixas de cansaço, cefaleias, depressão e insónias, verificou-se que no geral as queixas são mais frequentes no sexo feminino, isto é, das 15 mulheres com SAOS, 46,7% (7 mulheres) referiram a existência de cansaço, 60% (9 mulheres) de

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

cefaleias, 20% (3 mulheres) de depressão e 13,3% (2 mulheres) de insónia. No sexo masculino, 40% (6 indivíduos) referiram cansaço, 26,7% (4 homens) referiram cefaleias, 6,7% (1 indivíduo) referiram depressão, bem como insónias (Figura 6).

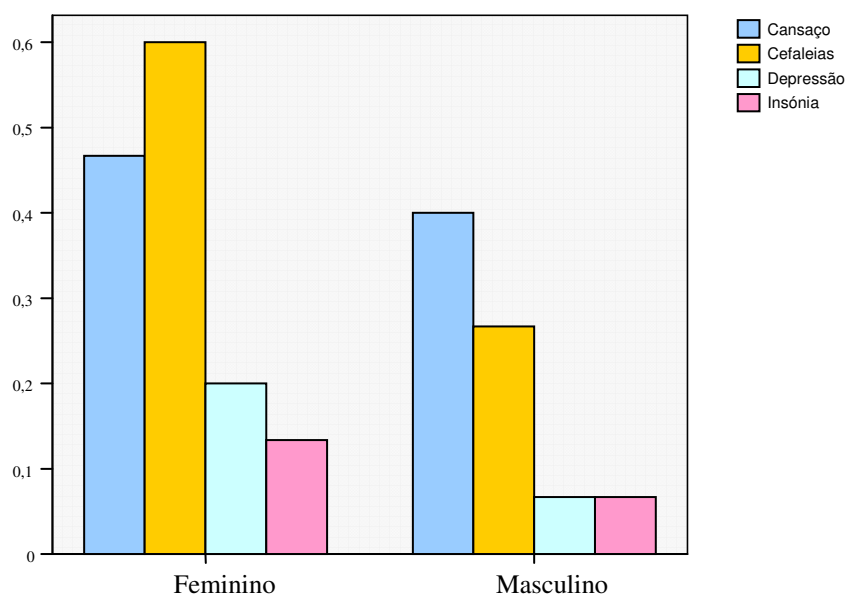


Figura 6 - Comparação entre a amostra feminina e masculina relativamente ao cansaço, cefaleias, depressão e insónias

3.3. Relação entre a Micro-estrutura do sono e a Apresentação Clínica da SAOS

Com o intuito de verificar a existência ou não de relação entre micro-alertas (através do índice de micro-alerta total, índice de micro-alerta em sono NREM, índice de micro-alerta em sono REM e índice de micro-alerta no 2º período de sono REM) e movimentos rápidos dos olhos (através da densidade de REM's por minuto no 2º período de sono REM) e a apresentação clínica da SAOS, aplicou-se o Coeficiente de Spearman, quando a pesquisa de relação era entre duas variáveis quantitativas. Para as variáveis qualitativas, foram formados dois grupos com e sem a respectiva queixa, e foram estudadas as diferenças estatisticamente significativas entre esses grupos, quer para os micro-alertas, quer para a densidade de movimentos rápidos dos olhos.

3.3.1. Micro-alertas, micro-alertas em sono NREM, micro-alertas em sono REM e micro-alertas no 2º período de sono REM

Os micro-alertas foram estadiados ao longo de todo o registo, não se realizando a distinção entre micro-alertas espontâneos, relacionados com evento respiratórios e relacionados com movimentos dos membros inferiores, sendo classificados no total, e esta variável foi designada como índice de micro-alerta total. Os micro-alertas foram também classificados em sono NREM, em sono REM e no 2º período de sono REM. Estas variáveis foram então relacionadas com os sintomas e sinais da SAOS.

Relativamente aos sintomas SDE, cansaço, cefaleias, depressão e insónias, não se verificaram diferenças significativas entre os micro-alertas nos indivíduos com e sem os respectivos sintomas, como se pode verificar nas seguintes tabelas.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

	Com SDE	Sem SDE	Valor p
IMA total	19,2 ± 1,63	25,2 ± 4,06	0,116**
IMA NREM	18,3 ± 1,59	25,2 ± 4,56	0,135*
IMA REM	17,9 ± 1,99	17,7 ± 3,39	0,961*
IMA 2º período sono REM	30,7 ± 1,66	26,2 ± 5,08	0,607*

Tabela 9 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com SDE e a amostra sem SDE relativamente aos micro-alertas; * Teste Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

	Com cansaço	Sem cansaço	Valor p
IMA total	21,9 ± 2,40	19,7 ± 2,19	0,509**
IMA NREM	21,2 ± 2,44	18,9 ± 2,30	0,601*
IMA REM	18,5 ± 2,05	17,4 ± 2,59	0,503*
IMA 2º período sono REM	33,6 ± 9,55	26,7 ± 4,64	0,950*

Tabela 10 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com cansaço e a amostra sem cansaço relativamente aos micro-alertas; * Teste Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

	Com cefaleias	Sem cefaleias	Valor p
IMA total	21,5 ± 2,28	20,0 ± 2,27	0,659**
IMA NREM	20,9 ± 2,46	19,2 ± 2,30	0,586*
IMA REM	15,3 ± 2,02	19,9 ± 2,49	0,217*
IMA 2º período sono REM	31,0 ± 8,68	28,6 ± 5,64	0,933*

Tabela 11 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com cefaleias e a amostra sem cefaleias relativamente aos micro-alertas; * Teste Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

	Com depressão	Sem depressão	Valor p
IMA total	13,5 ± 1,81	21,7 ± 1,73	0,079**
IMA NREM	12,7 ± 1,80	21,0 ± 1,81	0,088*
IMA REM	15,3 ± 2,18	18,3 ± 1,92	0,714*
IMA 2º período sono REM	34,9 ± 1,58	28,9 ± 5,16	0,855*

Tabela 12 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com depressão e a amostra sem depressão relativamente aos micro-alertas; * Teste Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

	Com insónias	Sem insónias	Valor p
IMA total	25,6 ± 5,74	20,1 ± 1,67	0,313**
IMA NREM	23,7 ± 6,30	19,5 ± 1,74	0,407*
IMA REM	19,2 ± 2,21	17,7 ± 1,87	0,653*
IMA 2º período sono REM	24,9 ± 6,29	30,2 ± 5,35	0,863*

Tabela 13 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com insónias e a amostra sem insónias relativamente aos micro-alertas; * Teste Mann-Whitney ** Teste de Hipóteses

Com o objectivo de relacionar os sinais da SAOS, nomeadamente percentagem de roncopatia, saturação mínima de oxi-hemoglobina e percentagem do tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina <90% com os micro-alertas, aplicou-se o Coeficiente de Spearman, não se verificando correlações estatisticamente significativas entre os micro-alertas e os sinais de SAOS (tabela 14).

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

	% Roncopatia	Saturação mínima de O ₂	% Tempo registo SaO ₂ < 90%
IMA total	-0,124* 0,515**	-0,071* 0,711**	- 0,018* 0,923**
IMA NREM	-0,137* 0,470**	-0,105* 0,581**	-0,008* 0,968**
IMA REM	-0,008* 0,966**	-0,038* 0,841**	-0,046* 0,808**
IMA 2º período sono REM	0,349* 0,059**	-0,186* 0,324**	0,007* 0,970**

Tabela 14 – Correlação de Spearman entre micro-alertas e sinais da SAOS; * valor rho ** valor p

3.3.2. Densidade de movimentos rápidos dos olhos

Os movimentos rápidos dos olhos foram estadiados no 2º período de sono REM, sendo esta variável designada como Densidade de REM's. Esta variável foi então relacionada com os sintomas e sinais da SAOS. Para o estudo desta relação foi utilizado o mesmo procedimento que no estudo da relação dos micro-alertas.

	Com SDE	Sem SDE	Valor p
Densidade de REM's	11,6 ± 1,37	9,6 ± 1,39	0,447*

Tabela 15 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com SDE e a amostra sem SDE relativamente à densidade de REM's; * Teste Mann-Whitney

	Com cansaço	Sem cansaço	Valor p
Densidade de REM's	12,2 ± 2,36	10,2 ± 0,75	0,770*

Tabela 16 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com cansaço e a amostra sem cansaço relativamente à densidade de REM's; * Teste Mann-Whitney

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

	Com cefaleias	Sem cefaleias	Valor p
Densidade de REM's	9,2 ± 1,06	12,4 ± 1,71	0,086*

Tabela 17 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com cefaleias e a amostra sem cefaleias relativamente à densidade de REM's; * Teste Mann-Whitney

	Com depressão	Sem depressão	Valor p
Densidade de REM's	10,8 ± 2,05	11,1 ± 1,24	0,831*

Tabela 18 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com depressão e a amostra sem depressão relativamente à densidade de REM's; * Teste Mann-Whitney

	Com insónias	Sem insónias	Valor p
Densidade de REM's	12,4 ± 3,49	10,9 ± 1,18	0,511*

Tabela 19 – Comparação (média ± desvio-padrão e valor p) entre a amostra com insónias e a amostra sem insónias relativamente à densidade de REM's; * Teste Mann-Whitney

Com o objectivo de relacionar os sinais da SAOS, referidos já anteriormente, aplicou-se o Coeficiente de Spearman, não se verificando correlações significativas entre estes e a densidade de REM's.

	% Roncopatia	Saturação mínima de O ₂	% Tempo registo SaO ₂ < 90%
Densidade de REM's	0,237* 0,208**	-0,014* 0,940**	0,144* 0,449**

Tabela 20 – Correlação de Spearman entre densidade de REM's e sinais da SAOS; * valor rho ** valor p

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Capítulo IV – Discussão dos Resultados

1. Comparação entre amostra com SAOS e amostra Controlo e Comparação entre amostra feminina e amostra masculina na SAOS

1.1. Caracterização demográfica das amostras

Relativamente à caracterização demográfica das amostras, verificou-se não existirem diferenças significativas em relação à **idade**, quer entre a amostra com SAOS e a amostra controlo, quer entre o sexo feminino e masculino, este facto pode ser devido ao critério de inclusão, idades entre os 50 e 65 anos, definido neste estudo.

Quanto ao **Índice de Massa Corporal**, verificou-se que a amostra com SAOS e a amostra controlo diferiam significativamente ($31,0 \pm 0,79$ vs $25,7 \pm 1,02$ Kg/m², valor p - 0,000), sendo o IMC da amostra com SAOS correspondente a Obesidade grau I e na amostra controlo correspondente a Excesso de peso. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Mortimore *et al*, 1998, em que os indivíduos com SAOS apresentavam um total de gordura corporal 42% superior aos indivíduos não obesos. Também no estudo de Dancey *et al*, 2003, os indivíduos com IAH moderado ($21,5 \pm 5,3$ /hora), apresentavam IMC compatível com obesidade grau I ($30,7 \pm 7,2$ Kg/m²), embora existam estudos que descrevem que 50% dos indivíduos com SAOS são não obesos, isto é, IMC <30 kg/m² (Mortimore *et al*, 1998).

Relativamente às diferenças entre sexos, apesar do sexo feminino apresentar IMC superior ao sexo masculino ($32,1 \pm 1,42$ vs $29,8 \pm 0,58$ kg/m², valor p - 0,468), verificou-se que esta diferença não era significativa. Os nossos resultados corroboram Mohsenin em 2001, que verificou que embora o IAH nas mulheres seja inferior ($9,2 \pm 2,7$ /hora) que nos homens ($28,0 \pm 3,5$ /hora), estas apresentavam valores de IMC superiores ($36,0 \pm 1,7$ vs $33,3 \pm 0,8$ kg/m²), mas sem diferença significativa. Também se verificou acordo com o estudo de Dancey *et al* em 2003, descrevendo que para IAH similares ($27,8 \pm 30,3$ vs $29,9 \pm 26,9$ /hora), as mulheres apresentavam valores de IMC muito superiores aos homens ($41,3 \pm 7,2$ vs $33,9 \pm 5,2$ Kg/m²). No entanto, estes resultados não corroboram, os resultados obtidos por Trinder *et al* em 1997, onde os homens apresentavam valores de IMC superiores às mulheres ($22,96 \pm 2,23$ vs $20,33 \pm 1,44$ Kg/m²), mas também sem diferença significativa.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Relativamente aos **hábitos alcoólicos**, verificou-se que em ambas as amostras não existiam consumos abusivos de álcool, não havendo também diferenças significativas entre sexos. Este facto permitiu excluir o álcool como factor determinante das alterações ao nível da macro e da micro-estrutura do sono e dos eventos respiratórios (frequência e duração) (Issa & Sullivan, 1982; Carskadon & Dement, 2000).

1.2. Parâmetros Electroencefalográficos

Quanto à análise dos Parâmetros Electroencefalográficos, no que diz respeito à **eficiência do sono**, não se verificaram diferenças significativas entre a amostra com SAOS e a amostra controlo ($88,0 \pm 1,09$ vs $85,8 \pm 1,68\%$, valor $p = 0,260$), apresentando ambas as amostras valores de eficiência do sono normais. Neste estudo foram excluídos os indivíduos com eficiência do sono inferior a 70%, visto que este facto poderia enviesar as variáveis do estudo. Assim, ao contrário do que seria de esperar, a amostra com SAOS não apresentou eficiência do sono diminuída relativamente aos controlos.

Quando comparadas a amostra feminina com a amostra masculina verificou-se que estas também não diferiam significativamente em relação à eficiência do sono ($88,3 \pm 1,69$ vs $87,7 \pm 1,44$, valor $p = 0,709$), apresentando ambas as amostras valores de eficiência do sono normais, sendo superior nas mulheres. Este resultado corrobora estudos prévios que também descreviam eficiência do sono superior no sexo feminino, por exemplo Redline *et al* em 2005, ao estudar os efeitos da idade, do sexo e da raça em indivíduos com SAOS de grau moderado na arquitectura do sono verificou que as mulheres apresentavam eficiência do sono superior, mas também sem diferença significativa ($82,1 \pm 10,0$ vs $78,1 \pm 12,6\%$). Também Goel *et al* em 2005 e Rohers *et al* em 2006, confirmaram estes resultados ($96,6 \pm 2,3$ vs $93,0 \pm 4,8\%$ e $87,3 \pm 8,2$ vs $85,3 \pm 9,4\%$).

Relativamente às **fases do sono**, verificaram-se diferenças significativas apenas para a fase 1, quer entre a amostra com SAOS e a amostra controlo ($19,5 \pm 1,70$ vs $13,4 \pm 1,77\%$, valor $p = 0,035$), quer entre o sexo feminino e masculino ($16,0 \pm 2,55$ vs $22,9 \pm 1,91\%$, valor $p = 0,039$). Para as restantes fases do sono não foram encontradas diferenças significativas, quer entre a amostra com SAOS e controlo, bem como entre a amostra feminina e masculina. Apesar de não existirem diferenças significativas verificaram-se percentagens de fase 3 inferiores na amostra com SAOS e na amostra masculina e percentagem inferior de sono REM na amostra com SAOS. Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores, Neau *et al* em 2002, também descreveu aumento da fase 1 ($18,6 \pm 13,8$ vs $12,6 \pm 8,9\%$), diminuição da fase 3 ($11,7 \pm 9,4$ vs $19,1 \pm 8,6\%$) e diminuição de sono REM ($12,6 \pm 7,1$ vs $15,3 \pm 7,2\%$) em indivíduos

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

com SAOS, relativamente ao grupo controlo, Chervin *et al* em 2005 ao comparar indivíduos com IAH > 5/hora com indivíduos com IAH <5/hora, descreve também resultados semelhantes (fase 1: $26,1 \pm 16,5$ vs $16,2 \pm 8,8\%$; fase 3: $8,3 \pm 7,8$ vs $13,0 \pm 5,7\%$; sono REM: $15,3 \pm 7,2$ vs $18,5 \pm 4,8\%$). Pelo contrário Himanen *et al* em 2003, descreve percentagens de fase 1 diminuídas na SAOS e percentagens de fase 3 similares (fase 1: 5,0 vs 7,5% e fase 3: 13,1 vs 13,7%), relativamente ao grupo controlo.

Quanto às diferenças entre sexos, verificou-se nos homens aumento de fase 1 e diminuição de fase 3. Embora exista apenas diferença significativa em relação à fase 1, estes resultados corroboram os resultados de Redline *et al* em 2004, nos indivíduos com SAOS de grau moderado, verificou-se que os homens tinham mais fase 1 e menos fase 3 que as mulheres (fase 1: $7,2 \pm 4,9$ vs $5,2 \pm 5,5\%$; fase 3: $13,7 \pm 10,6$ vs $21,4 \pm 12,7\%$). Também Rohers *et al* em 2006 descreveu resultados semelhantes, fase 1: $13,3 \pm 6,5$ vs $11,1 \pm 5,3\%$ e fase 3: $11,0 \pm 7,5$ vs $12,5 \pm 8,0\%$. Já Trinder *et al* em 1997, descreveu duração de fase 3 superior nos homens ($58,47 \pm 18,13$ min. vs $46,49 \pm 11,51$ min.) ao contrário do nosso estudo.

Em relação às variáveis **latência do sono** ($7,3 \pm 1,13$ vs $8,6 \pm 1,14$ min., valor p – 0,517) e **latência para o sono REM** ($104,0 \pm 8,84$ vs $106,1 \pm 15,83$ min., valor p – 0,970), não se verificaram diferenças significativas nestas variáveis entre a amostra com SAOS e a amostra controlo.

Quanto à comparação entre amostra feminina e masculina verificou-se que estas diferiam significativamente em relação à latência para o sono REM ($91,8 \pm 11,68$ vs $117,6 \pm 9,68$ min., valor p – 0,002), não diferindo quanto à latência para o sono ($6,6 \pm 1,68$ vs $8,1 \pm 1,54$ min., valor p – 0,406). Estes resultados corroboram os resultados de Himanen *et al* em 2003 e de Chervin *et al* em 2005, onde também não foram encontradas diferenças significativas entre indivíduos com e sem SAOS, para a latência do sono (10,5 vs 20 min.; $6,5 \pm 4,0$ vs $7,7 \pm 3,7$ min., respectivamente), apesar de no grupo com SAOS se encontrar diminuída, tal como no presente estudo.

Estes resultados estão também de acordo com Rohers *et al* em 2006, que ao comparar sexos também não verificou diferenças significativas entre estes, relativamente à latência do sono (feminino: $21,8 \pm 21,1$. vs $21,4 \pm 19,0$ min.), mas verificou que a

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

latência para o sono REM era inferior nos homens, com diferença significativa (feminino: $93,6 \pm 44,0$ vs $84,5 \pm 36,7$ min.). Goel *et al* em 2005, ao comparar parâmetros polissonográficos entre sexos, em 32 indivíduos saudáveis, com idades compreendidas entre os 18 e os 30 anos, encontrou diferenças significativas para a latência do sono (feminino: $9,3 \pm 2,3$ vs $23,2 \pm 16,3$ min.), mas não encontrou diferenças para a latência do sono REM (feminino: $104,2 \pm 48,8$ vs $122,6 \pm 43,4$ min.).

1.3. Parâmetros Respiratórios

Relativamente aos parâmetros respiratórios, dados os objectivos deste estudo, a amostra com SAOS apresentou valores significativamente diferentes em todas as variáveis estudadas, relativamente à amostra controlo (IAH total: $24,7 \pm 0,88$ vs $1,9 \pm 0,45$ /hora, valor $p = 0,000$; IDO total: $20,7 \pm 1,41$ vs $0,5 \pm 0,23$ /hora, valor $p = 0,000$; IAH em sono REM: $37,6 \pm 3,31$ vs $4,1 \pm 1,78$ /hora, valor $p = 0,000$; IDO em sono REM: $36,6 \pm 3,74$ vs $2,4 \pm 1,07$ /hora, valor $p = 0,000$; IAH no 2º período de sono REM: $49,1 \pm 6,71$ vs $9,1 \pm 5,52$ /hora, valor $p = 0,000$; IDO no 2º período de sono REM: $46,8 \pm 6,93$ vs $8,2 \pm 5,39$ /hora, valor $p = 0,000$; SaO₂ mínima: $81,4 \pm 1,08$ vs $92,6 \pm 0,84\%$, valor $p = 0,014$; % TR SaO₂ <90%: $5,6 \pm 1,95$ vs $0,01 \pm 0,01\%$, valor $p = 0,005$; % Roncopatia: $48,8 \pm 3,83$ vs $11,9 \pm 3,44\%$, valor $p = 0,000$). Verificou-se também que o IAH e o IDO quando analisados em sono REM e mais especificamente no 2º período de sono REM, aumentavam de forma substancial (IAH total: $24,7 \pm 0,88$ /hora < IAH REM: $37,6 \pm 3,31$ /hora < IAH no 2º período de sono REM: $49,1 \pm 6,71$ /hora; IDO total: $20,7 \pm 1,41$ /hora < IDO REM: $36,6 \pm 3,74$ /hora < IDO no 2º período de sono REM: $46,8 \pm 6,93$ /hora).

Greenough *et al* em 2002 e Punjabi *et al* em 2002, descreveram resultados contraditórios relativamente ao aumento do **IAH em sono REM** (IAH total: $40,40 \pm 28,77$ > $39,65 \pm 28,6$ /hora; $38,4 \pm 32,7$ vs $38,6 \pm 30,3$ /hora, respectivamente), enquanto que os estudos O'Connor *et al* em 2000 e Kapur *et al* em 2005, corroboram os nossos resultados, descrevendo também o aumento significativo de IAH quando analisado em sono REM (IAH total: $26 \pm 1,3$ < $41,3 \pm 1,4$ /hora; IAH total: $30,1 \pm 24,3$ < $37,8 \pm 36,4$ /hora). Também o estudo de Haba-Rubio *et al* em 2005, descreve valores de IAH em sono REM superiores aos valores de IAH total ($34,1 \pm 25,5$ vs $37,9 \pm 23,4$ /hora), assim como valores de **IDO** aumentados em indivíduos com SAOS $21,9 \pm 20,3$ /hora, sendo estes valores semelhantes aos valores de IDO total encontrados no presente estudo.

Relativamente à **saturação mínima de oxi-hemoglobina**, os resultados do presente estudo estão de acordo com o estudo de Chervin *et al* em 2005, que em indivíduos com SAOS de grau moderado descreveu valores de saturação mínima de oxi-hemoglobina de $84,2 \pm 8,3\%$, enquanto que em estudos anteriores como Dancey *et al* em 2003 e Younes

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

em 2004, foram descritos para indivíduos com SAOS de grau moderado valores de saturação mínima de oxi-hemoglobina inferiores ($79,4 \pm 15,6\%$; $79,9 \pm 12,6\%$).

Comparando a **amostra feminina com a amostra masculina** verificou-se existirem diferenças significativas relativamente ao IAH total ($22,3 \pm 1,25$ vs $27,0 \pm 0,91$ /hora, valor $p = 0,005$), ao IDO total ($17,7 \pm 1,53$ vs $23,7 \pm 2,14$ /hora, valor $p = 0,030$) e à % TR com $\text{SaO}_2 < 90\%$ ($2,2 \pm 0,86$ vs $9,2 \pm 3,63\%$, valor $p = 0,002$). Para os restantes parâmetros respiratórios não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a amostra feminina e masculina. Assim, verificou-se que os homens apresentavam valores superiores de IAH total, de IDO total e de % TR com $\text{SaO}_2 < 90\%$, sendo este aumento significativo. Apesar das diferenças não serem significativas, as mulheres apresentavam valores de IAH REM, de IDO REM e de SaO_2 mínima, superiores aos homens. Estes factos corroboram os resultados do recente estudo de Koo *et al*, publicado em 2008, que revelou também valores de IAH total superiores nos homens, com diferença significativa ($24,6 \pm 0,7$ vs $32,2 \pm 0,6$ /hora) e valores de IAH em sono REM superiores nas mulheres, embora sem diferença significativa ($39,0 \pm 0,8$ vs $35,4 \pm 0,6$ /hora). Anteriormente também O'Connor *et al* em 2000, encontrou valores de IAH total aumentados significativamente nos homens ($31,8 \pm 1,0$ vs $20,2 \pm 1,5$ /hora), e IAH em REM aumentados nas mulheres embora sem diferença significativa ($39,9 \pm 1,2$ vs $42,7 \pm 1,6$ /hora). Nos estudos de Mohsenin em 2001 e Dancey *et al* em 2003, foram também encontrados valores de IAH total nos homens significativamente superiores aos das mulheres (Mohsenin: $62,0 \pm 5,6$ vs $23,4 \pm 6,3$ /hora; Dancey *et al*: $21,5 \pm 25,3$ vs $12,0 \pm 19,0$ /hora). Pelo contrário Shepertychy *et al* em 2005 encontrou valores de IAH total superiores nas mulheres ($36,83 \pm 3,29$ vs $35,96 \pm 3,00$ /hora). De acordo com os nossos resultados e os de O'Connor *et al* em 2000, Redline *et al* em 2004 encontraram valores de IAH REM superiores nas mulheres, embora sem diferenças significativas ($18,9$ vs $18,4$ /hora).

Os nossos resultados corroboram o estudo de Block *et al* em 1979, que descreveram valores de percentagem de tempo total de registo com saturação de oxi-hemoglobina inferior a 90% (43 vs 0%) superiores nos homens. De acordo com o presente estudo, também Trinder *et al* em 1997 encontraram valores de Saturação mínima de Oxi-

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

hemoglobina superiores nas mulheres, sem diferença significativa ($82,8 \pm 13$, vs $77,9 \pm 16,2\%$).

No estudo de Shepertychy *et al* em 2005 encontraram valores de percentagem de tempo total de registo inferior a 90% superiores nas mulheres, embora sem diferença significativa ($13,33 \pm 1,92$ vs $12,71 \pm 1,76\%$) ao contrário do presente estudo.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

1.4. Micro-estrutura do sono

Quanto à análise da Micro-estrutura do Sono, relativamente aos **micro-alertas**, verificou-se que existia diferença significativa em relação ao IMA total ($20,6 \pm 1,60$ vs $13,0 \pm 1,86$ /hora, valor $p = 0,038$) e ao IMA NREM ($19,9 \pm 1,66$ vs $12,2 \pm 1,85$ /hora, valor $p = 0,007$), entre a amostra com SAOS e amostra controlo.

Não se verificaram diferenças significativas em relação aos micro-alertas entre a amostra feminina e a amostra masculina. Apesar de não existirem diferenças significativas, verifica-se que o IMA total nos homens é superior ao das mulheres, sendo que quando avaliado no sono REM, este facto inverte-se existindo valor superior de IMA em sono REM e IMA no 2º período de sono REM nas mulheres.

De acordo com os resultados do presente estudo estão os resultados encontrados por Himanen *et al* em 2003, que descreve um IMA total significativamente aumentado no grupo com SAOS comparativamente ao grupo controlo (25,3 vs 12,1/hora). Estudos prévios, como de Cheshire *et al* em 1992 e Kingshott *et al* em 1998, descreveram IMA total significativamente aumentados em pacientes com SAOS (23/hora; 51 ± 28 /hora, respectivamente). Relativamente ao IMA em sono NREM, os nossos resultados estão de acordo com os resultados de Terzano *et al* em 2002, que encontrou valores similares de IMA em NREM num grupo com SAOS (20 ± 7 /hora). Em relação ao IMA em sono REM, quando comparamos amostra com SAOS e amostra controlo, não se encontraram diferenças significativas, sendo este resultado contraditório em relação ao resultado de Dingli *et al* em 2002, onde foram encontrados IMA significativamente inferiores em sono REM, em indivíduos com SAOS, relativamente a indivíduos sem SAOS. No presente estudo foram encontrados valores de IMA total ligeiramente superiores ao IMA em sono REM nos indivíduos com SAOS, de acordo com Terzano *et al* em 2002, cujo estudo num grupo com SAOS revelou também valores de IMA em REM inferiores a IMA total, embora sem diferenças significativas (12 ± 13 /hora vs 18 ± 6 /hora).

Verificou-se ainda que o IMA total se encontrava ligeiramente aumentado na amostra controlo, podendo este facto dever-se ao efeito da primeira noite. Este efeito foi previamente estudado por vários autores, em 1996 Agnew *et al* descreveram o efeito da

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

primeira noite em ambiente laboratorial em 43 indivíduos saudáveis, analisando diversos parâmetros de EEG, verificando existir um aumento de fase 1, diminuição do sono REM, mais períodos de vigília e latências para o sono profundo e para sono REM aumentadas. Referem também que estes parâmetros têm tendência a normalizar na segunda noite. Block *et al* em 1979, ao estudarem 49 indivíduos assintomáticos referem diminuição de fase 2 e de sono REM, provavelmente relacionada com o desconforto causado pela monitorização complexa, com múltiplos eléctrodos ligados aos pacientes. Goel *et al*, em 2005 ao compararem indivíduos jovens saudáveis, descrevem também alterações relacionadas com o efeito da primeira noite em ambiente laboratorial, como sejam aumento do tempo acordado ($36,6 \pm 33,5$ vs $19,9 \pm 18,4$ min.); diminuição da eficiência do sono ($92,3 \pm 33,5$ vs $95,8 \pm 3,8\%$); aumento das latências, quer para o sono, quer para o sono REM ($21,1 \pm 24,5$ vs $14,2 \pm 14,2$ min.; $124,6 \pm 76,9$ vs $110,4 \pm 45,4$ min., respectivamente); aumento de fase 1 ($5,7 \pm 4,1$ vs $2,6 \pm 2,2$) e diminuição de SLP e de sono REM ($4,3 \pm 4,1$ vs $6,3 \pm 4,1\%$; $19,9 \pm 6,4$ vs $23,6 \pm 4,3\%$, respectivamente). Segundo Carskadon & Dement em 1994 pode mesmo verificar-se ausência do primeiro período de sono REM.

Na amostra controlo também se verificaram valores de IMA em sono REM, ligeiramente superiores aos valores de IMA total, este facto corrobora os resultados de Gugger *et al* em 1993, que ao descreverem a resposta de alerta em homens saudáveis, nos diferentes estadios do sono, revelaram aumento da resposta de alerta em sono REM, relativamente ao sono NREM. Também Zavodny *et al*, em 2006, descreveram micro-alertas mais rápidos e mais frequentes em sono REM, em indivíduos normais.

Relativamente às diferenças entre sexos, estes resultados estão de acordo com estudos prévios, como Redline *et al* em 2004, que descrevem valores de IMA total ligeiramente aumentados nos homens, embora sem diferenças significativas como acontece no presente estudo ($25,2 \pm 10,3$ vs $23,2 \pm 10,4$). Pelo contrário, Mohsenin em 2001 descreve IMA total significativamente superior nos homens (70 ± 5 /hora vs 36 ± 7 /hora). Quanto aos valores de IMA em sono REM e IMA no 2º período de sono REM superiores nas mulheres, podem ser explicados pelo aumento de IAH em sono REM nas mulheres também verificado neste estudo, corroborando os resultados de O'Connor *et al* em 2000.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Quanto à **densidade de REM's por minuto**, não se encontraram diferenças significativas, quer entre a amostra com SAOS e a amostra controlo ($11,0 \pm 1,10$ vs $9,5 \pm 1,38$ /minuto, valor $p = 0,409$), bem como entre as amostras feminina e masculina ($11,3 \pm 1,58$ vs $9,8 \pm 0,72$ /minuto, valor $p = 0,068$).

Após cuidada revisão da literatura, não foram encontrados estudos que relacionassem a densidade de REM's em indivíduos adultos com SAOS. Em 2007 Karamessinis *et al*, estudaram a relação entre densidade de REM's e SAOS em crianças, verificando que a densidade de REM's aumentava ao longo da noite, não existindo relação entre este aumento e o IAH. Em 1987, Geisler *et al* compararam a densidade de REM's entre 17 indivíduos com narcolepsia e 17 indivíduos saudáveis, ao longo de 3 noites consecutivas, descrevendo que os indivíduos com diagnóstico de narcolepsia apresentavam densidade de REM's superior ao grupo controlo. Verificaram também que no grupo controlo a densidade de REM's aumentava do 1º para o 2º período de REM. Wichniak *et al*, em 2002 estudaram as alterações no padrão de sono REM, incluindo a densidade de REM's, entre indivíduos com diagnóstico de depressão e indivíduos saudáveis, ao longo de 2 noites consecutivas, verificando que nos indivíduos com depressão a densidade de REM's era significativamente superior. Descreveram também, corroborando os resultados de Geisler *et al*, 1987, que a densidade de REM's aumentava ao longo dos sucessivos períodos de REM. No presente estudo não foram encontradas diferenças na densidade de REM's entre indivíduos com SAOS e grupo controlo, sendo que este parâmetro foi avaliado apenas no 2º período de REM, ao contrário dos estudos referidos e, todos os indivíduos efectuaram apenas uma noite de estudo, podendo estes factores influenciar os resultados obtidos. Relativamente às diferenças entre sexos, também não são conhecidos estudos que comparem a densidade de REM's entre homens e mulheres com SAOS.

2. Apresentação Clínica da SAOS

Quanto à análise descritiva dos sintomas na **amostra com SAOS**, verificou-se que dos 30 indivíduos que constituíam esta amostra, 76,7% apresentavam queixas de sonolência diurna excessiva significativa, isto é, pontuação da Escala de Sonolência de Epworth superior a 10, (verificando-se diferença significativa na pontuação da ESE: $14,0 \pm 0,85$ vs $4,7 \pm 0,66$, valor $p = 0,000$), 43,3% referiram queixas de cansaço, 43,3% queixas de cefaleias, 13,3% referiram sintomas de depressão e 10% apresentavam queixas de insónias.

Kingshott *et al* em 1998, descreveram valores semelhantes aos do presente estudo, relativamente à **SDE**, onde 75% dos pacientes com SAOS referiram SDE, avaliada subjectivamente através da ESE com pontuações médias de 12 ± 5 . Os nossos resultados corroboram o estudo de Shneider *et al* em 2004, que descrevem pontuações de ESE significativamente aumentadas em indivíduos com SAOS não tratada, relativamente ao grupo controlo ($14,8 \pm 4,4$ vs $5,9 \pm 3,5$). Também Seneviratne *et al* em 2004 descrevem que dos 195 indivíduos com SAOS estudados 87,2% revelaram SDE, sendo neste caso avaliada objectivamente pelo MLST, com latência média de $4,5 \pm 2,4$ minutos. Mediano *et al* em 2007, descrevem que dos 40 indivíduos estudados com SAOS, 57,5% apresentam SDE, avaliando de forma subjectiva e objectiva esta queixa, ou seja, considerou que apresentavam SDE os indivíduos com $ESE > 10$ e $MLST < 5$. Pelo contrário, Chervin *et al* em 2000, Haba-Rubio *et al* em 2005 e Kapur *et al* em 2005, referiram prevalências inferiores de SDE nos seus estudos (47%; 17,3% e 29,6%, respectivamente), apesar das pontuações médias nos estudos de Chervin *et al* em 2000 e de Haba – Rubio *et al* em 2005 serem similares às pontuações de ESE encontradas no presente estudo ($11,7 \pm 5,0$; $9,4 \pm 4,9$). Estas diferenças relativamente à prevalência da queixa SDE podem estar relacionadas com o desenho do estudo, por exemplo Kapur *et al* avaliou 1149 indivíduos com SAOS cujo $IAH \geq 15$, verificando que obtinha pontuações de $ESE > 10$ em 29,6% dos indivíduos. O facto da amostra do presente estudo ser deveras inferior à amostra de Kapur *et al* em 2005, pode explicar a elevada prevalência da queixa SAOS por nós encontrada, sugerindo que a prevalência desta queixa diminui quanto maior for a amostra. Ainda no estudo de Kapur *et al* em 2005, os indivíduos responderam também a um questionário, em que 13,7% referiram sentir-se

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

sonolentos durante o dia e 19,0% sentiam-se cansados. Este facto levanta a questão relativa à percepção dos próprios indivíduos quanto ao que sentem e ao seu principal problema na vida diária e, a variada panóplia de termos utilizados para descrever as consequências da fragmentação do sono e do sono não reparador. Também no estudo de Chervin *et al* em 2000, os indivíduos responderam a um questionário que abordava qual a principal queixa que sentiam durante o dia, utilizando os termos sonolência, fadiga, cansaço e falta de energia, verificando que apenas 22% referiu sonolência, 18% fadiga, 20% cansaço e 40% falta de energia.

Este estudo de Chervin *et al* em 2000, revela queixas menos frequentes de **cansaço**, relativamente ao nosso estudo (43,3% dos indivíduos), no entanto não avaliámos as outras queixas como fadiga e falta de energia. No presente estudo as queixas foram avaliadas de forma subjectiva, pelo que os resultados podem não ser os esperados. Bardwell *et al* em 2003, descrevem a presença de queixas de fadiga em indivíduos com SAOS. Hossain *et al* em 2005, ao avaliarem 283 indivíduos com distúrbios do sono, descrevem que apenas 4% dos indivíduos foram referidos por fadiga e 17% por sonolência (ambas avaliadas de forma subjectiva). Quando a fadiga foi avaliada objectivamente, através da *Fatigue Severity Scale* (FSS), verificou-se que 64% dos indivíduos referiram fadiga patológica, embora sem diferenças na pontuação da FSS entre os indivíduos com SAOS e os indivíduos com outros distúrbios do sono como narcolepsia, insónia, depressão e parassónias.

Relativamente às queixas de **cefaleias**, foram referidas por 43,3% no presente estudo, embora não tenham sido classificadas estas cefaleias quanto ao seu tipo e causa, isto é, matinais, relacionadas com Hipertensão Arterial sistémica, cefaleias tipo enxaqueca, cefaleias tipo-tensão, cefaleias crónicas e cefaleias relacionadas com sinusite. No estudo de Aldrich *et al* em 1990, foram comparados 304 indivíduos com SAOS e 65 indivíduos controlo, verificando-se que 18% do grupo SAOS apresentavam cefaleias matinais *versus* 6% dos controlos, no entanto quando avaliadas as queixas de cefaleias matinais nos diferentes graus de severidade da SAOS, observou-se que não existiam diferenças significativas entre SAOS e controlo nos indivíduos com grau moderado e severo de SAOS. Pelo contrário, de acordo com o presente estudo, Neau *et al* em 2002, ao compararem indivíduos com SAOS de grau moderado verificou que estes apresentavam

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

com mais frequência queixas de cefaleias (18,9% vs 16,2%), comparativamente com indivíduos com SAOS ligeira, embora sem diferenças significativas; e apresentavam também cefaleias matinais mais frequentes com diferença significativa. Os nossos resultados corroboram também os resultados do estudo de Idiman *et al* em 2004, onde 60% dos 75 indivíduos estudados apresentavam cefaleias, sendo menos frequente (49%) nos indivíduos com SAOS de grau moderado. Já Greenough *et al* em 2002, comparando com a prevalência deste estudo, em 116 indivíduos descreve menor prevalência de cefaleias nos indivíduos com SAOS (25% vs 43,3%).

Em relação às queixas de **depressão e insónias**, estas foram as menos prevalentes no presente estudo (13,3% e 10%, respectivamente). Segundo Veale *et al* em 2002 e Al-BaraK *et al* em 2003, os indivíduos com SAOS apresentam valores significativamente elevados nas pontuações da Escala de Depressão de Becker (EDB), quando comparados com indivíduos saudáveis. Também no estudo de Bardwell *et al* em 2003 foram encontradas queixas de depressão, medida quantitativamente através da EDB com pontuação média de $12,6 \pm 11,3$, correspondendo a depressão leve a moderada. De acordo com o estudo de Bardwell *et al*, Shneider *et al* em 2004 descreveram valores de pontuação de EDB significativamente superiores na SAOS, relativamente aos controlos ($11,0 \pm 5,3$ vs $4,9 \pm 3,6$). Sharafkhaneh & Giray em 2005, encontraram queixas de depressão nos indivíduos com SAOS, em 4060 indivíduos norte-americanos, do grupo com SAOS 21,8% apresentavam diagnóstico de depressão. Neau *et al* em 2002, verificaram que dos 164 indivíduos com IAH > 15, 23% referiam depressão, sendo esta percentagem inferior à dos indivíduos com IAH <15. Redline *et al* em 2004, apresentaram também prevalências elevadas de depressão moderada e depressão severa em indivíduos com SAOS, utilizando o *Score* de Zung (27 % e 19%, respectivamente). Shwartz *et al* em 2005, revelaram que os indivíduos com SAOS sob terapêutica CPAP, apresentavam valores inferiores na pontuação da EDB. O facto da depressão ser das queixas menos prevalentes no presente estudo pode ser devido ao reduzido números de indivíduos que constituem a amostra, mas também devido ao facto da avaliação ser subjectiva e não objectiva, através da Escala de Depressão de Becker, ou do *Score* de Zung, por exemplo. Segundo Sauter *et al* em 2000 os pacientes com SAOS moderada apresentam maior risco para insónia. Rosa & Bonnet em 2000, descreveram 68,4% de prevalência de queixas de insónias em 177 indivíduos saudáveis. A maioria dos estudos

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

revistos apresentam valores superiores de prevalência de insónias em indivíduos com SAOS, relativamente ao presente estudo. Em 231 indivíduos com SAOS, Krakow *et al* em 2001 descreveram prevalência de queixas de insónia de 50,2%. Krell & Kapur em 2005 descreveram valores similares, em 255 indivíduos com SAOS, 54,9% apresentavam queixas de insónias, verificando-se não existirem diferenças significativas quando avaliada a prevalência de queixa de insónias na SAOS moderada (51,8%).

Quando comparadas as amostras **feminina e masculina**, quanto à prevalência dos sintomas, verificou-se que as mulheres referiram mais sintomas que os homens. Relativamente à SDE significativa (ESE > 10), verificou-se 40% das mulheres e 36,7% dos homens apresentavam queixas de SDE significativa, com pontuações da ESE similares ($14,1 \pm 1,21$ vs $13,9 \pm 1,22$, valor $p = 0,908$), 46,7% das mulheres e 40% dos homens referiram a existência de cansaço, 60% das mulheres e 26,7% dos homens queixavam-se de cefaleias, 20% das mulheres e 6,7% dos homens apresentavam sintomas de depressão e 13,3% das mulheres e 6,7% dos homens referiram queixas de insónia.

Estes resultados corroboram os resultados de Chervin *et al* em 2000, descrevendo que o sexo feminino se encontra associado a um aumento significativo das queixas, neste estudo as mulheres apresentaram pontuações médias da ESE superiores aos homens ($13,2 \pm 4,9$ vs $10,8 \pm 5,0$), embora sem diferenças significativas, tal como no presente estudo. Quintana – Gallego *et al* em 2004 e Koo *et al* em 2008, descreveram também pontuações de ESE ligeiramente superiores nas mulheres, mas sem diferenças significativas ($12 \pm 5,1$ vs $11,4 \pm 4,5$; $9,2 \pm 0,2$ vs $8,7 \pm 0,1$, respectivamente). Também Mohsenin em 2001, descreveu que não existiam diferenças significativas entre sexos relativamente à queixa de **SDE**. Shepertychy *et al* em 2005, encontraram pontuações médias de ESE ligeiramente inferiores nas mulheres ($12,45 \pm 0,53$ vs $12,84 \pm 0,47$), e quando avaliou ESE > 10 também a percentagem de homens foi superior (68% vs 71%), mas sem diferenças significativas.

Relativamente às queixas de **cansaço**, termo utilizado no presente estudo e avaliado subjectivamente de forma qualitativa, verificou-se que as mulheres referiam mais

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

cansaço que os homens, mas sem diferenças significativas (46,7% vs 40%). Estes resultados corroboram os resultados de Quintana – Gallego *et al* de 2004 que em 1166 indivíduos com SAOS, onde 16,8% eram mulheres e 83,2% homens, 76% das mulheres referiram queixas de cansaço *versus* 58% dos homens. Também no estudo de Chervin em 2000 e Hossain em 2005, em indivíduos com SAOS, se verificaram pontuações médias superiores nas escalas de fadiga e cansaço no sexo feminino. Nestes estudos as queixas foram avaliadas de forma quantitativa através de escalas, como é exemplo a *Fatigue Severity Scale* (FSS).

Quanto à queixa de **cefaleias**, este foi o sintoma onde se verificou maior discrepância entre o sexo feminino e o sexo masculino (60% vs 26,7%), estando de acordo com os resultados descritos por Quintana – Gallego *et al*, onde 63,8% das mulheres *versus* 30,3% dos homens com SAOS, referiram cefaleias matinais, embora no presente estudo os tipos de cefaleias não foram classificados. Em estudos anteriores, como Greenough *et al* em 2002, foram também encontradas prevalências de cefaleias superiores nas mulheres, mas com diferença menor entre sexos (38% vs 19%). Os resultados de Aldrich *et al* em 1990 e de Neau *et al* em 2002 estão de acordo em relação às queixas de cefaleias mais prevalentes nas mulheres com SAOS.

Em relação à queixa de **depressão**, os resultados do presente estudo corroboram o estudo de Shepertychy *et al* em 2005, onde foram estudados 260 indivíduos, 130 mulheres e 130 homens com SAOS, verificando-se que 21% das mulheres *versus* 7% dos homens apresentavam depressão. Num estudo anterior, em 2004, Quintana - Gallego *et al* verificaram maior prevalência desta queixa, relativamente ao nosso estudo, mas também superior nas mulheres (35,7% vs 12,7%). Peppard *et al* em 2006, avaliou a depressão utilizando o *Score* de Zung, verificando que na SAOS moderada as mulheres apresentavam pontuações médias superiores que os homens, quer para a depressão moderada, bem como para a depressão severa (34% vs 19%; 29% vs 8%, respectivamente). Também Wells *et al* em 2004 e Hossain *et al* em 2005, descreveram sintomas depressivos mais frequentes nas mulheres.

Em relação às queixas de **insónia**, também estas não foram classificadas pelos seus tipos, verificou-se que estes resultados estão de acordo com o estudo de Shepertychy *et*

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

al em 2005, onde 17% das mulheres com SAOS referiram como principal queixa insónia *versus* 5% dos homens. Já em 2004, Quintana – Gallego *et al* tinham descrito também prevalência de insónias superior nas mulheres (29,5% vs 15%), apesar de superior à prevalência apresentada no presente estudo. Quer Krell & Kapur em 2005, bem como Dzaja *et al* no mesmo ano, descreveram que a queixa insónia se encontra associada ao sexo feminino.

3. Relação entre a Micro-estrutura do sono e a Apresentação Clínica da SAOS

Não foram encontradas diferenças significativas para IMA total, IMA em sono NREM, IMA em sono REM, IMA no 2º período de sono REM e densidade de REM's nos sintomas da SAOS definidos como objectivo deste estudo.

O facto de se verificar elevada prevalência de **SDE** nos indivíduos com SAOS (no presente estudo cerca de 76%), pode ser explicado pela fragmentação do sono ou pela hipoxémia durante o sono. São vários os estudos que investigaram estas relações. Assim, os resultados do nosso estudo não corroboram os resultados de Rohers *et al* em 1989, que ao estudarem 466 indivíduos com SAOS, verificaram que a fragmentação do sono, nomeadamente micro-alertas relacionados com eventos respiratórios, eram um factor determinante da SDE. Rohers *et al* avaliaram a SDE de forma objectiva através do MLST, ao contrário do presente estudo onde a SDE foi avaliada de forma subjectiva através da ESE. Também Seneviratne *et al* em 2004 identificaram o n.º total de micro-alertas como factor preditivo de SDE, sendo que neste estudo a SDE também foi avaliada de objectiva. Pelo contrário, Punjabi *et al* em 2002, verificaram que o IMA em REM não se encontrava associado a um aumento de risco para SDE, de acordo com os resultados do nosso estudo. Anteriormente, também Cheshire *et al* em 1992, não encontraram relações entre a SDE e fragmentação do sono. Recentemente, Kapur *et al* em 2005, também não encontraram relação entre SDE e micro-alertas.

Em relação ao sintoma **cansaço**, em 2005 Hossain *et al* descreveram uma correlação inversa entre fadiga e Índice de Alerta, neste estudo a fadiga foi avaliada através da Escala de Fadiga, enquanto que no presente estudo o sintoma cansaço foi avaliado apenas de forma subjectiva, como queixa dos indivíduos com SAOS.

Corroborando os resultados do presente estudo, também Neau *et al* em 2002, ao estudarem dois grupos de indivíduos, com e sem apneia, não encontraram diferenças quanto à fragmentação do sono, nos indivíduos com SAOS, com e sem queixas de **cefaleias**. Neste estudo as cefaleias foram divididas quanto ao seu tipo, enquanto no nosso estudo foram avaliadas as cefaleias como queixa no geral. Não são do nosso

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

conhecimento estudos que relacionem a densidade de REM's com as cefaleias, no entanto Aldrich *et al* em 1990 descreveram menor percentagem de sono REM nos indivíduos com cefaleias. Também de acordo com os resultados de Aldrich, Greenough *et al* em 2002, verificaram diminuição significativa de sono REM nos indivíduos com SAOS e com cefaleias. Apesar de não existirem diferenças significativas, também no presente estudo a densidade de REM's nos indivíduos com cefaleias é menor que nos indivíduos sem cefaleias.

Relativamente à queixa **depressão**, não foram encontradas diferenças significativas entre indivíduos com e sem depressão, relativamente aos parâmetros estudados da microestrutura do sono. Wichniak *et al* em 2002, descreveram densidade de REM's aumentada em indivíduos com depressão, contrariamente ao presente estudo.

Quanto ao sintoma **insónias**, os resultados do presente estudo corroboram os resultados de Krell & kapurem 2005, que também não encontraram diferenças significativas no IMA total em indivíduos com SAOS, com e sem insónias.

Relativamente aos **sinais da SAOS** definidos como objecto de estudo, não se verificaram correlações significativas entre estes e os parâmetros estudados da micro-estrutura do sono. Não são do nosso conhecimento estudos que relacionem a densidade de REM's com os sinais da SAOS estudados.

4. Limitações do Estudo

As limitações do presente estudo prendem-se sobretudo com o desenho e a metodologia deste. O facto do estudo ser retrospectivo e transversal, condicionou a forma como a apresentação clínica foi avaliada, visto que foi necessário consultar os processos clínicos dos indivíduos da amostra com SAOS para registar quais as suas queixas em relação ao sono. No caso do estudo ser prospectivo possibilitaria a avaliação de forma objectiva dos sintomas, através da aplicação de questionários adequados a cada um dos sintomas, por exemplo existem escalas validadas para avaliação da fadiga (*Fatigue Severity Scale*) e da depressão (*Score* de Zung ou Escala de Depressão de Becker). Ainda em relação à fadiga ou cansaço, a diversidade de termos utilizados para referir a incapacidade para a normal realização das tarefas no dia-a-dia por falta de energia ou cansaço ou fadiga, pode influenciar a percepção do próprio indivíduo em relação às queixas que apresenta na consulta de patologia do sono, neste estudo considerámos a fadiga em conjunto com cansaço (Chervin *et al*, 2000). Quanto às cefaleias, podiam ser classificadas quanto ao seu tipo, assim foram incluídos todos os tipos de cefaleias, sabendo que as cefaleias matinais são mais frequentes nesta síndrome (Aldrich *et al*, 1990). As queixas de insónia também foram avaliadas no geral e não quanto ao seu tipo, ou com base nos valores de eficiência do sono. Quanto à SDE, esta foi avaliada de forma subjectiva através da ESE, enquanto que outros estudos que avaliaram a SDE de forma objectiva através do MLST, obtiveram resultados diferentes dos nossos (Rohers *et al*, 1989; Seneviratne *et al* em 2004). No entanto, Chervin *et al* em 2000 descreveram uma relação significativa entre ESE e SDE.

Para além dos sintomas estudados, seria de interesse incluir outros sintomas como os défices de funções cognitivas, incluindo deterioração da memória, diminuição da performance, dificuldades de concentração e atenção, visto que existem estudos que provaram relação entre densidade de REM's e consolidação da memória, ou entre aumento de arousals e diminuição da performance e do tempo de reacção (Bonnet, 1985; Smith, 1991; Kingshott *et al*, 1998; Shneider *et al*, 2004).

A reduzida prevalência dos sintomas de depressão e insónia podem dever-se quer à reduzida dimensão das amostras, bem como aos critérios de inclusão e exclusão definidos, tais como eficiência do sono > 70% e uso de medicação psico-activa.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

O facto de ser estudada a primeira noite em ambiente laboratorial pode também ter influenciado os resultados a nível da macro e da micro-estrutura do sono, efeitos estes já descritos anteriormente, no entanto, visto que todos os indivíduos estavam nas mesmas condições, este facto não influenciou a comparação entre as duas amostras.

Quanto aos micro-alertas, poderia ter-se realizado a sua diferenciação em espontâneos, relacionados com eventos respiratórios e relacionados com movimentos das pernas, testando a sua relação individualmente com a apresentação clínica.

Em relação à densidade de REM's que no presente estudo foram apenas estadiados no 2º período de sono REM, seria de interesse estadiar em todos os períodos ou em alternativa nos últimos períodos de REM, visto que a densidade de REM's aumenta do 1º para o último período de sono REM (Geisler *et al*, 1987; Wichniack *et al*, 2002).

Considera-se relevante ter em conta estes factos em estudos futuros sobre a densidade de REM's e os micro-alertas.

Considerações Finais

No presente estudo de acordo com estudos anteriores, foram encontrados valores de IMA total e IMA em sono NREM significativamente superiores nos indivíduos com SAOS, relativamente aos indivíduos da amostra controlo (Cheshire *et al*, 1992; Kingshott *et al*, 1998; Himanen *et al*, 2003). Não se verificaram diferenças significativas entre a amostra com SAOS e a amostra controlo relativamente ao IMA em sono REM e ao IMA no 2º período de sono REM.

No nosso estudo não se verificaram diferenças significativas entre homens e mulheres, relativamente aos micro-alertas.

Relativamente à densidade de REM's não se verificaram diferenças significativas entre a amostra com SAOS e amostra controlo, assim como entre sexos. Não são conhecidos estudos que relacionem a densidade de REM's em adultos com SAOS. Karamessinis *et al* em 2007, estudaram a densidade de REM's em crianças com SAOS, revelando que existia aumento da densidade de REM's nestes indivíduos. Também em indivíduos com depressão e narcolepsia a densidade de REM's se encontra aumentada, relativamente à amostra controlo.

Em relação a outros parâmetros avaliados neste estudo, verificou-se aumento significativo da percentagem de fase 1 na SAOS e no sexo masculino. Foi também encontrado aumento significativo da latência para sono REM nas mulheres. Os homens apresentaram valores significativamente superiores de IAH total, de IDO total e de tempo de registo com saturação de oxi-hemoglobina inferior a 90%. As mulheres apresentaram valores superiores de IAH em sono REM, de IDO em sono REM e de saturação de oxi-hemoglobina mínima, embora sem diferenças significativas.

Quanto à apresentação clínica na amostra com SAOS, verificou-se elevada prevalência de SDE (76,7%), de acordo com Kingshott *et al* em 1998 e Seneviratne *et al* em 2004. Verificou-se que existia cansaço em 43,3% dos indivíduos, Hossain *et al* em 2005 encontrou prevalência superior, avaliando a fadiga através da *Fatigue Severity Scale*.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Quanto às cefaleias verificou-se que existiam em 43,3% dos indivíduos com SAOS, também Neau em 2002 e Idiman em 2004 encontraram resultados semelhantes. Verificou-se a existência de depressão em 13,3 %, de acordo com os estudos de Veale em 2002 e Al-Barak em 2003. As insónias foram o sintoma com menor prevalência (10%), verificando-se valores superiores nos estudos de Krakow em 2001 e Krell em 2005.

Relativamente às diferenças entre sexos verificou-se que as mulheres apresentaram com maior frequência a existência de sintomas, de acordo com o estudo de Chervin *et al* em 2000.

No presente estudo não foram encontradas correlações significativas entre micro-alertas e densidade de REM's, e todos os sinais e sintomas da SAOS, definidos como objecto deste estudo.

Visto que não são conhecidos estudos sobre a densidade de REM's em adultos com SAOS, destacando-se este parâmetro como elemento original deste estudo, sendo que de futuro, quer os resultados apresentados, bem como as suas limitações são relevantes para alcançar resultados diferentes e com mais consistência.

Referências Bibliográficas

Agarwal, R., Takeuchi, T., Laroche, S., Gotman, J., Detection of rapid-eye movements in sleep studies, *Biomedical Engineering* 2005; 52 (8): 1390-1396.

Agnew, H. W. Jr., Webb, W. B., Williams, R. L., The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 1996; 2: 263-266.

Al-Barak, M., Shepertychy, M. R., Kryger, M. H., Morbidity and mortality in obstructive sleep apnea syndrome 2: Effect of treatment on neuropsychiatric morbidity and quality of life. *Sleep Biological Rhythms*, 2003; 1: 65-74.

Aldrich, M. S., Chauncey, J. B., Are Morning Headaches Part of Obstructive Sleep Apnea Syndrome? *Archives of Internal Medicine*, 1990; 150: 1265 – 1267..

American Sleep Disorders Association Report, EEG Arousals: Scoring rules and Examples. *Sleep*, 1992; 15 (2): 173-184.

American Sleep Disorders Association Report, Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures. *Sleep*, 1997; 20 (6): 406-422.

American Sleep Disorders Association Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.

Antonioli, M., Solano, L., *et al*, Independence of REM Density from other REM Sleep Parameters Before and After REM Deprivation. *Sleep*, 1981; 4 (2): 221-225.

Armitage, R., Hoffman, R.F., Sleep EEG, depression and gender. *Sleep Medicine Reviews* 2001; 5 (3): 237-246.

Bao, G., Guilleminault, C., Obstructive sleep apnea syndromes. Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders, Handbook of Clinical Neurophysiology 2005; 6: 191-206.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Bardwell, W. A., Moore, P., Ancoli-Israel, S., Dimsdale, J. E., Fatigue in Obstructive Sleep Apnea: Driven by depressive symptoms instead of Apnea Severity? *American Journal of Psychiatry*, 2003; 160: 350-355.

Bassiri, A., Guilleminault, C: Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In Kriger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Edição, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, 869-878.

Benumof, J., Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. *Anesthesiology Clinics of North America*, 2002; 20: 789-811.

Bergantim, R., Guerra, M., Fortunato, J.M., Sono REM e ontogénese. *Revista Portuguesa de Psicossomática* 2003; 5 (2): 127-139.

Besset, A., *et al*, Homeostatic process and sleep spindles in patients with sleep maintenance insomnia: effect of partial (21 hours) sleep deprivation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1998; 107: 122-132.

Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., Have, T. T., Tyson, K., Kales, A., Effects of Age on Sleep Apnea in Men, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 157: 144-148.

Block, A. J., Boysen, P. G., *et al*, Sleep Apnea, Hypopnea and Oxygen Desaturation in Normal Subjects. *The New England Journal of Medicine*, 1979; 300 (10): 513-517.

Bonnet, M. H., Effect of Sleep Disruption on Sleep, Performance and Mood. *Sleep*, 1985; 8 (1): 11-19.

Borbély, A.A., Mattmann, P., *et al*, Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Human Neurobiology*, 1985; 4: 189-194.

Bugnet, A., Montmayer, A., Pigeau, R., *et al*, Modafinil, d-amphetamine and placebo during a continuous mental work. II – Effects on two nights of recovery sleep. *Journal of Sleep Research*, 1995; 4: 229-241.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Carli, F., Nobili, L., Beelke, M., Watanabe, T., Smerieri, A., Parrino, L., Terzano, M.G., Ferrillo, F., Quantitative analyses of sleep EEG microstructure in the time-frequency domain, *Brain Research Bulletin* 2004; 63: 399-405.

Carskadon, M. A., Dement, W. C.: Normal Human Sleep: An Overview. In Kriger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000; 13-18.

Carskadon, M. A., Rechtschaffen, A.: Monitoring and Staging Human Sleep. In Kriger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Edição, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000.

Chervin, R. D., Burns, J. W., Ruicka, D. L., Electroencephalographic Changes during Respiratory Cycles Predict Sleepiness in Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005; 171: 652-658.

Chervin, R., Sleepiness, Fatigue, Tiredness and Lack of Energy in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 2000; 118: 372 – 379.

Chervin, R.D., Guilleminault, C., Obstructive sleep apnea and related disorders. *Neurologic Clinics* 1996; 14: 583- 609.

Cheshire, K., Engleman, H. M., Deary, I., Shapiro, C., Douglas, N. J., Factors Impairing Daytime Performance in Patients with Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 1992; 152: 538- 541.

Coleman, R., Roffwarg, H., Kennedy, S., *et al*, Sleep wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA* 1982; 247: 997-1003.

Colt, H. G., Haas, H., Rich, G. B., Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1991; 100: 1542-1548.

Conway, W., Fujita, S., *et al*, Uvulopalatopharyngoplasty: One-year follow-up. *Chest*, 1985; 88: 385.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Czeisler, C. A., Khalsa, S. B.: The human circadian timing system and Sleep-Wake regulation. *In* Kriger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000; 353-370.

Dancey, D. R., Hanly, P. J., *et al*, Gender Differences in Sleep Apnea. *Chest*, 2003; 123: 1544-1550.

Davies, R. J. O., Stradling, J. R., The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax*, 1996; 51: S65-S70.

Declerck, A. C., Wauquier, A., Influence of antiepileptic drugs on sleep patterns. *Epilepsy Research*, 1991; 7 (2): 153-163.

Dement, W.: History of Sleep Physiology and Medicine. *In* Kriger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000; 3-13.

Dijk, D. J., Beersma, D. G., Hoofdakker, R. H., All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiology of Aging*, 1989; 10: 677-682.

Dingli, K., Assimakopoulos, T., Fietze, I., Witt, C., Wraith, P. K., Douglas, N. J., Electroencephalographic spectral analysis: detection of cortical activity changes in sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal* 2002; 20: 1246-1253.

Dingli, K., Fietze, I., Assimakopoulos, T., Witt, C., Douglas, N. J., Arousability in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *European Respiratory Journal* 2002; 20: 733-740.

Douglas, N., Polo, O., Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *The Lancet* 1994; 344: 653-655.

Dzaja, A., Arber, S., Hislop, J., Kerkhofs, M., Kopp, C., Pollmächer, T., Polo-Kantola, P., Skene, D.J., Stenuit, P., Tobler, I., Porkka-Heiskanen, T., Women's sleep in health and disease. *Journal Psychiatric Research* 2005; 39: 55-76.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Farina, B., Marca, G., Grochocinski, V. J., Mazza, M., Buysse, D., Giannantonio, M., Mennuni, F., Risio, S., Kupfer, D. J., Frank, E., Microstructure of sleep patients according to the cycle alternating pattern, *Journal of Affective Disorders* 2003; 77: 227-235.

Feinberg, I., Floyd, T., Systematic trends across the night in human sleep cycles. *Psychophysiology*, 1979; 16: 282–291.

Ficca, G., Gori, S., *et al*, The organization of rapid eye movement activity during rapid eye movement sleep is impaired in the elderly. *Neuroscience Letters*, 1999; 275: 219-221.

Fortin, M., Duhamel, F., Os estudos de tipo correlacional. In M. Fortin, O processo de investigação. Loures: Lusociência; 1996, 173-180.

Foster, F. G., Kupfer, D. J., Coble, P., McPartland, R. J., Rapid eye movement sleep density: An objective indicator in severe medical-depressive syndromes, *Archives of General Psychiatry* 1976; 33: 1119-1123.

Gaillard, J. M., Blois, R., Sleep pharmacology of typical and atypical ligands of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1988; 29: 799-801.

Geisler, P., Meier-Ewert, K., Matsubayshi, K., Rapid eye movements, muscle twitches and sawtooth waves in the sleep of narcoleptic patients and controls. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1987; 67: 499-507.

Glebocka, A., Kossowska, A., Bednarek, M., Obstructive Sleep Apnea and the Quality of Life. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2006; 57: 111-117.

Goel, N., Kim, H., Lao, R.P., Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiology International* 2005; 22 (5): 905-915.

Greenough, G. P., Nowell, P. D., Sateia, M. J., Headache complaints in relation to nocturnal oxygen saturation among patients with sleep apnea syndrome, *Sleep Medicine* 2002; 3: 361-364.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Grunstein, R., Neuroendocrine changes in sleep apnea. *In: a pack edition of Sleep Apnea Pathogenesis Diagnosis and Treatment*. Marcel Dekker, New York, 2002, pp. 411-441.

Gugger, M., *et al*, Arousals responses to added inspiratory resistance during REM and non-REM sleep in normal subjects. *Thorax*, 1993; 48: 125-129.

Guilleminault, C., Benzodiazepines, Breathing, and Sleep. *The American Journal of Medicine* 1990; 88: 25-28.

Guilleminault, C., Partinen, M., Quera-Salva, M.A., Hayes, B., Dement, W.C., Nino-Murcia, G., Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1988; 94: 32-37.

Haba-Rubio, J., Janssens, J.P., Rocha, T., Sforza, E., REM - Related Disorder Breathing. *Chest* 2005; 128: 3350-3357.

Halász, P., Terzano, M., Parrino, L., Bódizs, R., The nature of arousal in sleep. *Journal of Sleep Research*, 2004; 13: 1-23.

Haglów, J. T., Lindberg, E., Janson, C., What are the important risk factors for daytime sleepiness and fatigue in women?. *Sleep*, 2006; 29 (6): 751-757

Himanen, S. L., *et al*, Spindle frequency remains slow in sleep apnea patients throughout the night. *Sleep Medicine*, 2003 (4): 229-234.

Hiroshige, Y., Linear automatic detection of eye movements during the transition between wake and sleep, *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1999; 53: 179-181.

Hoffstein, V., Szalai, J.P., Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 118 – 122.

Hossain, J. L., Ahmad, P., *et al*, Subjective fatigue and subjective sleepiness: two independent consequences of sleep disorders?. *Journal of Sleep Research*, 2005; 14: 245-253.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Hublin, C., Kaprio J., *et al*, Daytime sleepiness in an adult, Finnish population. *Journal of Internal Medicine*, 1996; 239: 417-423.

Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., Quan, S. F. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, (1ª Ed.), 2007, Westchester, Illinois

Idiman, F., Oztura, I., *et al*, Headache in Sleep Apnea Syndrome. *Headache*, 2004; 44: 603-606.

Issa, F. G., Sullivan, C. E., Alcohol, snoring and sleep apnoea. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1982; 45: 353-359.

Johns, M.W., A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14 (6): 540-550.

Johns, M.W., Reliability and factor analysis on the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15 (4): 376-381.

Johns, M.W., Sleepiness in Different Situations Measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 1994; 17 (8): 703-710.

Kapur, V., Baldwin, C. M., Resnick, H. E., Gottlieb, D. J., Nieto, J., Sleepiness in Patients with Moderate to Severe Sleep- Disordered Breathing, *Sleep* 2005; 28: 472-477.

Karamessinis, L., Galster, P., *et al*, Relationship between Rem Density, Duty Cycle and Obstructive Sleep Apnea in Children. *Sleep*, 2007; 30 (7): 837-843.

Khalsa, S. B., Conroy, D. A., *et al*, Sleep and circadian-dependent modulation of REM density. *Journal of Sleep Research*, 2002; 11: 53-59.

Kimoff, R. J., Sleep Fragmentation in Obstructive Sleep Apnea, *Sleep* 1996; 19 (9): S61-S66.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Kingshott, R. N., Engleman, H. M., Deary, I. J., Douglas, N. J., Does arousal frequency predict daytime function?. *European Respiratory Journal*, 1998; 12: 1264-1270.

Klerman, E. B., Clinical aspects of human circadian rhythms. *Journal of Biological Rhythms*, 2005; 20 (4): 375-386.

Koo B. B., Sanjay, R. P., Strohl, K., Hoffstein, V., Rapid Eye Movement- Related Sleep Disordered Breathing. *Chest*, 2008; 134: 1156-1161.

Krakow, B., Melendrez, D., Ferreira, E., Clark, J., Warner, T., Sisley, B., Sklar, D., Prevalence of Insomnia Symptoms in Patients with Sleep-Disordered Breathing, *Chest* 2001; 120: 1923-1929.

Krell, S. B., Kapur, V. K., Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep Breathing*, 2005; 9: 104-110.

Kruger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Edição, W.B. Saunders Company, 2000.

Lattimore, J.D., Celermajor, D. S., Wilcox, I., Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Journal of American College of Cardiology*, 2003; 41: 1429-1437.

Lavie, P., Herer, P., *et al*, Mortality in sleep apnea patients: A multivariate analysis of risk factors. *Sleep*, 1995; 18: 149.

Lindberg, E., Gillason, T., Epidemiology of sleep – related obstructive breathing. *Sleep Medicine Review*, 2000; 4: 411-433.

Loadsman, J.A., Wilcox, I., Is obstructive sleep apnoea a rapid-eye-movement-predominant phenomenon? *British Journal of Anaesthesia*, 2000; 85 (3): 354-358.

Loube, D., Gay, P., Strohl, K., *et al*, Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. *Chest*, 1999; 115: 863-866.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Lucidi, F., Devoto, A., *et al*, Rapid eye movements density as a measure of sleep need: REM density decreases linearly with the reduction of prior sleep duration. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1996; 99: 556-561.

Malow, B.A.: Approach to the Patient with Disordered Sleep. *In* Kriger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Edição, W.B. Saunders Company, 2000, 589-593.

Marques de Sá, J., Applied statistics: using SPSS, STATISTICA, and MATLAB, 2ª ed., 2003. New York: Springer.

Martin, S. E., Engleman, H. M., Kingshott R. N., Microarousals in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Journal of Sleep Research*, 1997; 6 (4): 276-280.

Mediano, O., Barceló, A., *et al*, Daytime Sleepiness and Polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*, 2007; 30: 110-113.

Mignot, E., Why We Sleep: The Temporal Organization of Recovery. *PLoS Biology*, 2008; 6 (4): 661-669.

Mitler, M. M., Carskadon, M. A., Hirshkowitz, M.: Evaluating Sleepiness. *In* Kriger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Edição, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000; 1359- 1377.

Mohsenin, V., Gender Differences in the Expression of Sleep-Disordered Breathing. *Chest*, 2001; 120: 1442-1447.

Moller, D.S., Linde, P., *et al*, Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *American Journal of Hypertension*, 2003; 16: 274-280.

Mortimore, I.L., Marshall, I., Wraith, R.K., Sellar, R. J., Douglas, N. J., Neck and total body fat deposition in Nonobese and Obese Patients with Sleep Apnea compared with that in control subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 157: 280-283.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Murteira, B., Ribeiro, C.S., Andrade e Silva, J., Pimenta, C., Introdução à Estatística, 2002, McGraw Hill.

Neau, J. P., Paquereau, J., Bailbe, M., Meurice, J. C., Ingrand, P., Gil, R. Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches. *Cephalalgia*, 2002; 22: 333-339.

Niedermeyer, E.: Sleep and EEG. In Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F., Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 5^a Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; 193-207.

O'Connor, Chris, Thornley, Kristine S., Hanly, Patrick J., Gender Differences in the Polysomnographic Features of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161: 1465-1472.

Ohayon, M. M., Paiva, T., Global sleep dissatisfaction for the assessment of insomnia severity in the general population of Portugal. *Sleep Medicine*, 2005; 6: 435-441.

Parrino, L., Ferrillo, F., Smerieri, A., Spaggiari, M. C., Palomba, V., Rossi, M., Terzano, M.G., Is Insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure, *Brain research Bulletin* 2004; 63: 377-383.

Peppard, P. E., Young, T., *et al*, Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2000; 342: 1378-1384.

Peppard, P., Szklo-Coxe, M., Mae Hla, K., Young, T., Longitudinal Association of Sleep-Related Breathing Disorder and Depression, *Archives of Internal Medicine* 2006; 166: 1709-1715.

Pillar, G., Malhotra, A. *et al*, Airway Mechanics and Ventilation in Response to Resistive Loading during Sleep. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000; 162: 1627-1632.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Pittman, S. D., MacDonald, M. M., Fogel, R. B., *et al*, Assessment of Automated Scoring of Polysomnographic Recordings in a Population with Suspected Sleep-disordered Breathing. *Sleep*, 2004; 27 (7): 1394-1403.

Poyares, D. L. R., Tufik, S., The consumption of hypnotic and alertness drugs in a population complains of sleep disorders in São Paulo. *Journal of Sleep Research*, 1996; 5 (1): 183.

Punjabi, N. M., Bandeen-Roche, K., *et al*, The association between daytime sleepiness and sleep-disordered breathing in NREM and REM sleep. *Sleep*, 2002; 25 (3): 307- 314.

Quera-Salva, M.A., Guilleminault C: Health problems associated with obstructive sleep apnea (abstract). *Sleep Research* 1987; 16: 410.

Quintana-Gallego, E., Carmona-Bernel, C., *et al*, Gender Differences in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respiratory Medicine*, 2004; 98 (10): 984-989.

Rechtschaffen, A., Kales, A., A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: U.S. Govt Printing Office, USPHS; 1968.

Redline, S., Kirchner, H. L., Quan, S.F., *et al*, The Effects of Age, Sex, Ethnicity and Sleep-Disordered Breathing on Sleep Architecture. *Archive of Internal Medicine*, 2004; 164: 406-418.

Roche, F., Xuong, A.N., Court-Fortune, I., *et al*, Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2003; 26: 669-677.

Rohers, T., Zorick, F., Wittig, R., Conway, W., Roth, T., Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest*, 1989; 95: 1202-1206.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Rohers, T., Kapke, A., Roth, T., Breslau, N., Sex differences in the polysomnographic sleep of young adults: a community-based study. *Sleep Medicine*, 2006; 7: 49-53.

Rosa, R. R., Bonnet, M. H., Reported Chronic Insomnia is Independent of Poor Sleep as Measured by Electroencephalography. *Psychosomatic Medicine*, 2000; 62: 474-482.

Roth, T., Characteristics and Determinants of Normal Sleep, *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; 65 (suppl 16).

Sauter, C., Asenbaum, S., *et al*, Excessive daytime sleepiness in patients suffering from different levels of obstructive sleep apnoea syndrome. *Journal of Sleep Research*, 2000; 9: 293-301.

Schwartz, D. J., Kohler, W. C., Karatinos, G., Symptoms of Depression in Individuals with Obstructive Sleep Apnea may be amenable to Treatment with Continuous Positive Airway Pressure. *Chest*, 2005; 128: 1304-1309.

Seneviratne, U., Puvanendran, K., Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity and predictors. *Sleep Medicine*, 2004; 5: 339- 343.

Sharafkhaneh, A., Giray, N., *et al*, Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep*, 2005; 28: 1405-1411.

Sharpley, A. C., Vassallo, C. M., Cowen, P. J., Olanzapine increases slow wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT (2C) receptors. *Biology Psychiatry*, 2000; 47 (5): 468-470.

Shepertychy, M. R., Banno, K., Kriger, M. H., Differences between Men and Women in the Clinical Presentation of Patients Diagnosed with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep* 2005; 28: 309-314.

Shneider, C., *et al*, Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, sleep apnea and narcolepsy. *Journal of Sleep Research*, 2004; 13: 373-383.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Siegel, J. M., Brainstem Mechanisms Generating REM Sleep. *In* Kriger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000; 112-133.

Siegel, J. M., Sleep Phylogeny: Clues to the Evolution and Function of Sleep. *In* Luppi, P. H., Sleep-Circuits and Functions, CRC Press, USA, 2005, pp. 163-176.

Smith, C., Lapp, L., Increases in number of REMS and REM Density in Humans following an Intensive Learning Period. *Sleep*, 1991; 14 (4): 325-330.

Terzano, M.G., Parrino, L., Rosa, A. Palomba, V., Smerieri, A. CAP and arousals in the structural development of human sleep: an integrative perspective. *Sleep Medicine* 2002; 3: 221-229.

Thomas, R. J., Arousals in Sleep-disordered Breathing: Patterns and Implications, *Sleep* 2003; 26 (8): 1042-1046.

Trinder, J., Kay, A., Kleiman, J., Dunai, J., Gender Differences in airway resistance during sleep. *Journal of Applied Physiology*, 1997; 83: 1986-1997.

Vaughn, B. V., D'Cruz, O.F., Cardinal Manifestations of Sleep Disorders. *In* Kriger, M. H., Roth, T, Dement, W., Principles and Practice of Sleep Medicine, 3ª Edição, W.B. Saunders Company, 2000, 594-601.

Veale, D., Poussin, G., *et al*, Identification of quality of life concerns of patients with obstructive sleep apnoea at the time of initiation of continuous positive airway pressure: A discourse analysis. *Quality of Life Research*, 2002; 11: 389-399.

Vgontzas, A. N., Kales, A., Sleep and Its Disorders. *Annual Review Medicine*, 1999; 50: 387-400.

Voit-Blanc, V., Modèles biologiques de la dépression: l'effet des antidépresseurs sur le sommeil. *L'Encéphale* 1995; Sp VIII, 35-40.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Wells, R. D., Day, R. C., *et al*, Depression Predicts Self-reported Sleep Quality in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Psychosomatic Medicine*, 2004; 66: 692-697.

Wichniak, A., Antczak, J., *et al*, Alterations in pattern of rapid eye movement activity during REM sleep in depression. *Acta Neurobiology*, 2002; 62: 243-250.

Wolk, R., Somers, V. K., Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Clinical Chest Medicine*, 2003; 24: 195-205.

Younes, M., Role of Arousals in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169: 623-633.

Young, T., Evans, L., Finn, L., Palta, M., Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705-706.

Young, T., Peppard, P. E., Gottlieb, D. J., Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea – A population Health Perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002; 165: 1217-1239.

Young, Terry, Palta, Mari, Dempsey, Jerome, Skatrud, James, Weber, Steven, Badr, Safwan, The occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *The New England Journal of Medicine*, 1993; 328: 1230-1235.

Zavadny, J., Roth, C., *et al*, Effects of sleep fragmentation on the arousability to resistive loading in NREM and REM sleep in normal men. *Sleep*, 2006; 29 (4): 525-532.

Zucconi, M, Ferri, R., Allen, R., *et al*, The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for the recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Medicine*, 2006; 7: 175-183.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:

Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Zucconi, M., Oldani, A., Smirne, S., Ferini-Strambi, L., The Macrostructure and Microstructure of Sleep in Patients With Autosomal Dominant Frontal Lobe Epilepsy, *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2000; 17 (1): 77-86.

Micro-estrutura do Sono e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono de grau moderado:
Análise de movimentos rápidos dos olhos, micro-alertas e sua relação com apresentação clínica

Anexos e Apêndices